Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

86. BAND, 2. HEFT
MIT 44 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 6. DEZEMBER 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinder-
heilk.

Preis DM 23,80

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitäts-Kinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd, Ludwig-Rehn-Str. 14

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1
Postfach 3027
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

86. Band — 2. Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Versé, H., Das Ketonämieproblem im Kindesalter („acetonämisches Erbrechen"). Klinische und experimentelle Untersuchungen. II. Zur Prognose, Differentialdiagnose und klinischen Beurteilung des periodischen Erbrechens mit Ketonämie 137

Polanetzki, U., u. I. Kühlwein, Dyspepsiecolibefunde am Hygiene-Institut Frankfurt am Main in den Jahren 1957—1960 160

Keuth, U., Zur Methodik der Blutdruckmessung bei Kindern. Mit 4 Textabbildungen 169

Keuth, U., Zum Ablauf der Herzkontraktion im Kindesalter. Mit 5 Textabbildungen 177

Stave, U., u. H. Hintz, Über die Erythrocyten bei Frühgeborenen. Hämatologische und enzymologische Studien im ersten Lebensjahr. Mit 7 Textabbildungen 184

Peltonen, T., u. E. Kreiner, Untersuchungen über die in vitro zur Entfaltung von Neugeborenenlungen nötigen Druckwerte. Mit 3 Textabbildungen 198

Jochims, J., Die vergleichende Zählung der Chylomikra in Zählkammern. Mit 2 Textabbildungen 202

Jochims, J., Erhöhte Nüchternwerte der Chylomikra im Blut von Frühgeborenen und Neugeborenen als Zeichen der Unreife. Mit 1 Textabbildung 207

Jochims, J., Die alimentäre Lipämie junger Säuglinge und Frühgeborener bei Muttermilch und bei einer mit Walnußöl versetzten Halbmilch, Auszug aus dem Tagesprofil. Mit 1 Textabbildung 213

Erche, G., Aldosteronbehandlung bei kongenitalem Salzverlustsyndrom. Kasuistische Mitteilung. Mit 7 Textabbildungen 217

Ebel, D., Das Röntgenbild der Keuchhustenlunge im Säuglingsalter. Mit 14 Textabbildungen 233

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Ein Eisbein schon im ersten Jahr?
Daß das nicht geht, ist jedem klar!
Doch auch das Baby braucht mitnichten
– dank HIPP – auf Fleischeiweiß verzichten.

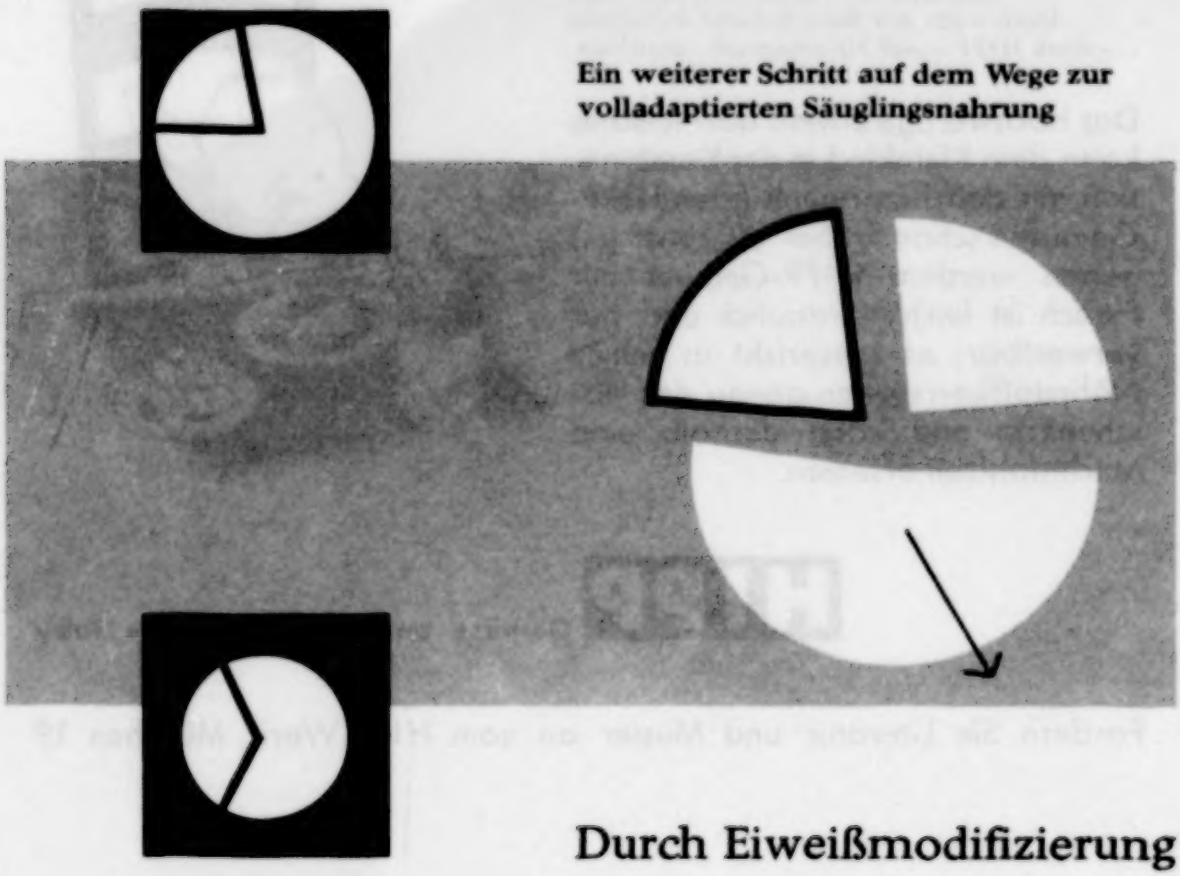
Das hochwertige Eiweiß des Fleisches kann dem Kleinkind in der Kombination mit den homogenisierten HIPP-Gemüsen schon früher als sonst gegeben werden. HIPP-Gemüse mit Fleisch ist leicht verdaulich und gut verwertbar; es entspricht in seiner Nährstoffkorrelation genau der Flaschenkost und kann deshalb eine Milchmahlzeit ersetzen.

HIPP Gemüse und Früchte für das Baby

Fordern Sie Literatur und Muster an vom HIPP-Werk, München 19

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung



Durch Eiweißmodifizierung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Der Wachstumsgeschwindigkeit des Kalbes entsprechend, enthält Kuhmilch *dreimal* so viel Kasein wie Frauenmilch. Diese grundverschiedene Eiweißzusammensetzung macht die Kuhmilch für den menschlichen Säugling nur bedingt geeignet. Erst bei der HUMANA-Herstellung wird der Überschuß an schwerverdaulichem Kasein abgetrennt und durch Anreicherung mit hochwertigem Lactalbumin und Lactoglobulin eine frauenmilch-adäquate, quantitative und qualitative Korrelation der Eiweißkomponenten erreicht. Die aus der Kasein- und Kalziumreduktion resultierende leichte Eiweißverdaulichkeit von HUMANA wird durch eine zusätzliche *Fermentbehandlung* der Proteine frauenmilchgleich. Diese spezielle Eiweiß-Präparation erklärt die optimale Verträglichkeit von HUMANA – selbst bei Frühgeborenen an der unteren Grenze der Lebensfähigkeit.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
Gesamt-Eiweiß	3,4%	0,8–2%	1,7%
davon Albumin + Globulin	0,6%	0,4–1,1%	0,8%
Kasein	2,8%	0,4–0,9%	0,9%

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 137—159 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Das Ketonämieproblem im Kindesalter („acetonämisches Erbrechen") Klinische und experimentelle Untersuchungen

II. Zur Prognose, Differentialdiagnose und klinischen Beurteilung des periodischen Erbrechens mit Ketonämie

Von

Horst Versé

(Eingegangen am 25. Mai 1961)

Prognose des periodischen Erbrechens mit Ketonämie (pEK)

Die Prognose des pEK ist im allgemeinen als gut zu stellen, zumal *mit Einsetzen der Pubertät die Anfallsbereitschaft schwindet*. Die einzelnen Attacken sind different hinsichtlich Dauer und Intensität, sie erfordern aber stets differentialdiagnostische Überlegungen, um nicht eine durch die „Gewöhnungsdiagnose" pEK kaschierte Appendicitis oder Meningitis zu übersehen. Es ist möglich, daß sich eine zeitweise auftretende Ketonurie ohne Erbrechen und ohne äußere Ursache bei Kindern mit pEK finden kann, wie es Hecker und Marfan angeben, da Ketonämie und Erbrechen nicht unmittelbar gekoppelt sein müssen, wie auch ein Teil der von Debré u. Royer und Poupinet beschriebenen „Morgenkrisen" beweist (s. a. Krainick u. Russel). Hier sind wahrscheinlich auch die früher von Marfan diagnostizierten bzw. postulierten „Äquivalente" teilweise einzuordnen, die Wallis noch auf interkurrente Erkrankungen zurückführen will (z. B. komatöse Schlafsucht mit starker Ketonurie, Anfälle mit Krämpfen, soporartige Zwischenstadien und meningeale Zeichen, aber ohne gleichzeitiges Erbrechen).

Ein *letales Ende war bisher noch immer relativ selten*, wobei auf falschen Voraussetzungen begründete therapeutische Maßnahmen bei schweren Stoffwechselkrisen unter Umständen einen fatalen Ausgang begünstigen können (Debré, Royer) und diese Todesfälle nach Royer meist bei mit zentralnervösen Störungen verlaufenden familiären ketonämischen Krisen auftreten.

So sind nach Zade bis 1940 nur sechs sichere letal verlaufene pEK bekannt geworden, nach Wallis (1936) kommen noch die Fälle von Curschmann, Dorlencourt, Feer, Goebel, Heymann, Hodges und Wolff hinzu, später berichten u. a. Debré sowie Cajla über letale Ausgänge von pEK und Royer (1954) verweist

auf insgesamt *etwa 60 publizierte Fälle von pEK mit tödlichem Ausgang*. In der zehnjährigen Berichtszeit verloren wir 1952 einen 2½jährigen Jungen (2737/52/53), dessen Diagnose klinisch zunächst auf symptomatische Ketonämie mit Erbrechen bei grippalem Infekt der oberen Luftwege lautete, da sich die Diagnose „pEK" trotz der entsprechenden Konstitution des Kindes wegen Fehlens bisheriger typischer Krisen zu diesem Zeitpunkt noch nicht rechtfertigen ließ.

Das anfangs mäßig schwere Krankheitsbild verschlechterte sich am 4. Tag durch hinzutretende diarrhoische Stuhlentleerungen, so daß nach bisheriger Infusionstherapie am 6. Krankheitstag eine intravenöse Dauertropfbehandlung (Serum, Ringerlösung, NaCl, Traubenzuckerlösung) notwendig wurde. Die Ketonämie war am 7. Tage geschwunden, jedoch traten eine Venenthrombose am linken Oberarm sowie eine symptomatische Thrombopenie neben einer passageren Nierenaffektion mit erheblicher Cylindrurie und mäßiger Hämaturie bei einer Rest-N-Steigerung auf 71 mg-% als Komplikationen auf. Der Junge erlag diesen Komplikationen am 10. Krankheitstage im Koma. Der Obduktionsbefund ergab Thrombose der linken Vena subclavia und der linksseitigen Armvenen, Thrombose der rechtsseitigen oberflächlichen Brustvenen, Leber- und Nierenverfettung, allgemeine Blutstauung der Organe, katarrhalische Bronchitis, terminale Aspiration von Erbrochenem, Hirnschwellung und Meningealödem. Leider konnten wir zu dieser Zeit noch nicht nach flammenphotometrischen Untersuchungsbefunden die Elektrolytverschiebungen entsprechend in der Zusammensetzung der Infusionslösungen berücksichtigen und somit das Krisenstadium schneller beenden, wobei die komplizierende Thrombose aber wohl kaum hätte vermieden werden können.

BIEDERMANN u. DUCKEN führen das hypochlorämische Koma als *Todesursache* an, WALLIS, HADNAGY und GLANZMANN vermuten eine Miteinwirkung exsiccosebedingter irreparabler Leberschädigung und Nierenverfettung. FREUDENBERG dagegen macht wie auch GOEBEL die Exsiccose, sofern der Tod im Anfall eintritt, bzw. wie auch WOLFF die auslösende Infektion, sofern der Tod nach der Krise auftritt, für den Tod bei pEK verantwortlich. Der *Exitus* erfolgt entweder nach Aufhören der eigentlichen Brechattacke unter starkem Fieberanstieg, Gefäßkollaps, Koma und evtl. allgemeinen Konvulsionen (GOEBEL, IBRAHIM, WOLFF) oder auch während der Brechattacke im Kollaps bei erhaltenem Bewußtsein (HODGES, WOLFF). CAJLA fand bei einem verstorbenen pEK encephalitische Hirnläsionen, während die Obduktionsbefunde zweier Fälle von LANGMEAD und zweier Fälle von GRIFFITH sowie eines Falls von HODGES keine spezifischen Organveränderungen aufwiesen, vielmehr sekundäre Organalterationen degenerativer Art erkennen ließen (GLANZMANN, HADNAGY).

Diagnose und Differentialdiagnose

Diagnose

WALLIS fordert zur Diagnose eines pEK drei Kardinalsymptome: Fehlen einer anatomisch nachweisbaren adäquaten Ursache des Erbrechens, häufige Anfallswiederkehr und begleitende Ketonurie bzw. -ämie. Die bisherige Darstellung läßt das dritte Symptom innerhalb dieser Trias

nicht mehr in unbedingter Gleichschaltung bestehen, es ist ihm (nach Royer) vielmehr eine selbständigere Position zuzuerkennen, wie aus den „Morgenkrisen" resultiert. Neben diesen drei Symptomen muß das klinische Bild die Diagnose erhärten können und alle symptomatischen, im Kindesalter häufigen Ketonämien sekundärer Art ausschließen. Royer u. Lestradet *fordern ein mindestens dreimaliges unstillbares Erbrechen mit Ketose, um den Fall dem Syndrom pEK zuordnen zu können.*

Unter dieser Voraussetzung fanden sie zwei Gruppen, deren eine sich nach ein oder mehreren Krisen als organisch bedingt herausstellte, während die andere als funktionell anzusprechen war. Royer u. Lestradet schlüsseln ihr Beobachtungsgut, das allerdings ambulante wie schwerere stationäre Beobachtungsfälle, also ein inhomogenes Ausgangsmaterial, umfaßt, wie folgt auf:

I. Periodisches Erbrechen mit Ketose infolge organischer Ursache (17): Abdominalepilepsie 6, subdurales Hämatom 1, Kraniopharyngeom 2, familiäre Dysautonomie 1, massive Ascaridiasis 2, chronische intestinale Invagination 1, Mesenterium commune 1, obstruktive Uropathie 3.

II. Funktionelles periodisches Erbrechen mit Ketose (69): Asthma 4, sichere intestinale Allergie 1, sichere Migräne 6, wahrscheinliche Migräne 11, funktionelle Hypoglykämie 7, Kinetosen 3, psychologische Ursachen 14, ohne auffallende Ursachen 23.

Krainick (in Diskussion zu Royer) will unter ketonämischen Krisen *nur* solche Zustände subsumieren, die mit Hyperketonämie bei meist etwa normaler Alkalireserve einhergehen, während die Gruppe von hypochlorämischen Alkalosen meist eine gemäßigte Ketose aufweisen sollte. Royer befürwortet dagegen nicht diese Trennung, zumal er auch bei einigen hypochlorämischen Alkalosen sehr hohe Ketonkörperspiegel verzeichnete. Ebensowenig lasse sich eine Differenzierung treffen nach Fällen mit schwerer Hypoglykämie und mäßiger Ketose bzw. starker Ketose und mäßiger Hypoglykämie im Beginn der Krisen oder etwa im Verlauf der Krisenzustände in Fälle mit einer Ketoseabschwächung durch eine gleichzeitige Alkalose bzw. mit einer Ketoseverstärkung durch gleichzeitige Acidoketose.

Unsere pEK entsprechen anamnestisch sämtlich der Forderung nach Periodizität, wobei für einige der Kontrollgruppe zugeteilte Fälle die Diagnose pEK auf Grund der Konstitution des Kindes nahelag, wegen fehlender Rezidive in der Anamnese bzw. während der nachfolgenden Jahre aber nicht verifiziert werden konnte. Wir schließen uns daher *nicht* der u. a. von Valls Conforto vertretenen Auffassung an, daß sich die Manifestation des pEK evtl. auf eine einzige ketonämische Krise beschränken könne.

Differentialdiagnose

Die drei folgenschwersten *Fehldiagnosen* als „pEK" bzw. „symptomatisches EK" dürften 1. die akute *Appendicitis*, 2. das *Präkoma* bzw. *Coma diabeticum* und 3. *Meningitiden* betreffen. Sie müssen in jedem Falle ausgeschlossen werden, um nicht kostbare, therapeutisch nutzbare Zeit zu versäumen.

1. Differentialdiagnose zu abdominellen Krankheitsbildern, insbesondere Appendicitis. Die differentialdiagnostische Schwierigkeit gegenüber der

Appendicitis liegt vor allem in den evtl. gleichartigen abdominellen Symptomen. So kann bei pEK gelegentlich statt diffus druckempfindlicher, aber weicher Bauchdecken auch brettharte Bauchdeckenspannung bestehen, die – unter *Fehldeutung des pEK als symptomatische Ketonurie* – die Fehldiagnose Appendicitis (perforans) induzieren und unter Umständen einen operativen Eingriff veranlassen kann. Eine solche zusätzliche operationsbedingte Belastung des in einer Stoffwechselkrise befindlichen Organismus kann, aber muß nicht solche fatalen Folgen haben, wie u. a. Glanzmann berichtet (s. a. Dietel u. Schorr, Klinke). In unserem Beobachtungsgut findet sich ein pEK (2727/52/53), das bei vorhergehender ketonämischer Krise frustran in einem anderen Krankenhaus appendektomiert wurde, diesen Eingriff aber glücklicherweise relativ komplikationslos überstehen konnte. Andererseits wurde uns ein Kind (730/P 52/53) als *symptomatische Ketonämie* stationär *eingewiesen*, während hier eine *akute Appendicitis* vorlag, die noch am Einweisungstag nach *diagnostischer Sicherung durch abdominellen und rectalen Palpationsbefund* ohne Rücksicht auf die symptomatische Ketonämie erfolgreich operativ angegangen wurde.

Die hausärztliche Fehldiagnose wurde dadurch begünstigt, daß das Kind ungern fettreiche Mahlzeiten zu sich nahm und eine Schwester 4 Monate zuvor mit einer durch grippalen Infekt ausgelösten symptomatischen, etwa 120 Std anhaltenden Ketonämie bei uns stationär behandelt worden war. Anamnestisch stand zudem Beginn mit Kopfschmerzen und Erbrechen, das sich unter zunehmenden Bauchschmerzen und gleichzeitig mäßigem Fieberanstieg steigerte, zunächst im Vordergrund.

Die gleiche *abdominelle Symptomatik mit bretthartem Abdomen und symptomatischer Ketonämie* infolge Erbrechens und durchfälliger Stuhlentleerungen bot u. a. auch ein 9,11jähriger Junge (2858/59/60) mit Enteritis und dabei auftretenden interkurrenten, ohne röntgenologisch nachweisbare anatomische Alterationen rezidivierenden *Subileuserscheinungen*, aber nur passagerer 48stündiger Ketonämie. Ebenso fand sie sich sehr ausgeprägt bei einem Mädchen mit *akuter Glomerulonephritis* (2746/59/60), die auch mit sekundärer Ketonämie infolge Inanition und Erbrechens einherging, aber doch durch entsprechenden *Urinsedimentbefund, Rest-N-Steigerung sowie Blutdruckerhöhung* eindeutig abgegrenzt werden konnte (s. a. Dietel u. Schorr: akute Glomerulonephritis, Glomerulonephritis mit Urämie). Eindrucksvolle *abdominelle Symptome* bot ein 3,2 Jahre altes Mädchen mit pEK (1532/P 55/56), das *bei der Erstmanifestation* am frühen Morgen aufschrie, die Beine anzog und über heftige Schmerzen der linken Bauchseite klagte, eine *Kolik*, die sich 1½ Std später nochmals wiederholte, ohne daß eine ambulante Untersuchung einschließlich rectaler Austastung einen Anhalt für ein organisches Substrat ergeben hätte. Obwohl kein Erbrechen oder Hungern am Vorabend vorausgingen, bestand schon zu dieser Zeit Ketonurie. Mehr-

fache chirurgische Kontrolluntersuchungen einschließlich Röntgendiagnostik konnten den Verdacht auf Volvulus entkräften. Das dann erst auftretende Erbrechen rechtfertigte zunächst noch nicht die Diagnose eines pEK, die erst durch die später einsetzenden, unter anderer Symptomatik verlaufenden rezidivierenden ketonämischen Krisen nachträglich gestellt werden konnte. Auch sogenannte rezidivierende „*Nabelkoliken*", bei denen evtl. ein organisches Substrat röntgenologisch ausgeschlossen werden sollte, sind mit pEK sowie mit symptomatischen Ketonämien (z. B. 650/58/59) öfters vergesellschaftet, sie können gelegentlich in dieser Kombination auch einen *intermittierenden Torsionsileus* kaschieren, wie DIETEL u. SCHORR bei einem über 3 Jahre beobachteten Fall demonstrieren konnten (KLEINSCHMIDT, LIEBE, POYNTON). Ein zunächst als „Milieuschaden", dann als pEK verkanntes, mit rezidivierendem Erbrechen und Ketonurie einhergehendes Krankheitsbild bei einem 3,11 Jahre alten Jungen konnte als *intermittierende Duodenalstenose durch Peritonealstrang* geklärt werden (DIETEL u. SCHORR). Zur abdominellen Differentialdiagnose zählen weiter *Incarcerationen, chronische Appendicitis, Perforationsperitonitis, Pneumokokkenperitonitis, gastroenteritische Störungen und Vergiftungen, gastrointestinale Allergien, Wurmerkrankungen, Abdominaltuberkulose und beginnende Hepatitiden* (s. a. BENTLEY, SCHREIER 1957, WALLIS).

2. Differentialdiagnose zu diabetischen Stoffwechselstörungen. Auch die präkomatösen *Diabetesfälle* können durch *abdominelle, pseudoperitonitische Symptome* fehlleiten und sogar durch wegen dieser Erscheinungen vorgenommene Laparatomie einen letalen Ausgang provozieren (DIETEL u. SCHORR). Uns wurde ein 6,6jähriger Junge (2595/59/60) mit einer *Erstmanifestation eines Diabetes mellitus im präkomatösen Stadium* unter der Fehldiagnose „acetonämisches Erbrechen" eingewiesen, wobei die Ketonurie und einsetzendes Erbrechen bei dem erheblich exsiccierten Kind infolge fehlender Harnzuckeruntersuchung zur Verkennung des Krankheitsbildes führten.

Anamnestisch jedoch war eine fast dreiwöchige Initialphase eruierbar mit zunehmendem Durst, vereinzelt auftretendem Einnässen und Pollakisurie, erheblicher Trockenheit der Haut und laufender Gewichtsabnahme, die sogar zum Ausschluß eines spezifischen tuberkulösen Prozesses eine Röntgenuntersuchung der Lunge veranlaßt hatte. Bei der Aufnahme fanden sich ein leicht gespannter Kahnbauch, deutliche Kreislaufalterationen infolge Volumenmangels, Exsiccose, Muskelhypotonie, starke Rachenrötung; Harnzucker ++ (7 g-%), Harnketonkörper +++, Blutzucker 880 mg-%.

Der beim *Diabetes mellitus* häufiger beobachtete „*pseudoperitonitische Symptomenkomplex*" (Lit. bei DIETEL u. SCHORR) läßt sich stets durch eine *Harn- bzw. blutchemische Untersuchung* klären. Doch sei hier nochmals auf die gelegentlich bei den sogenannten „Morgenkrisen" auffindbare

Glykosurie und Ketonurie verwiesen, wobei es sich aber um mit *Hypoglykämie* einhergehende Stoffwechselalterationen handelt.

3. Differentialdiagnose zu zentralnervösen Alterationen. Zur Differentialdiagnose *Meningitis-pEK* muß erwähnt werden, daß eine für pEK typische Rezidivanamnese vermißt wird, aber *leichter Meningismus zuweilen auch bei pEK* beobachtet werden kann. Insbesondere ergeben sich bei der in den letzten Jahren seltener gewordenen Meningitis tuberculosa diagnostische Schwierigkeiten, während purulente Meningitiden durch *frühzeitige* meningeale Symptomatik und akuten Beginn eher auffallen. Die *Lumbalpunktion* klärt sehr schnell die Situation, leider wird sie bei Meningitis tuberculosa wegen der anfangs noch fehlenden meningitischen Zeichen oft erst verspätet vorgenommen. GOTTLIEB berichtet über einen zunächst als „acetonämisches Erbrechen" fehlgedeuteten Fall *tuberkulöser Meningitis*, wobei als Differentialdiagnosticum zu „sekundärem acetonämischem Erbrechen" das verspätete Auftreten der Ketonurie erst nach 1—2 Tagen, zu pEK die geringere Häufigkeit und Heftigkeit des Erbrechens ebenso wie das Fehlen sofortiger Ketonurie gewertet wurden. Aus unseren Beobachtungen sei ein 5jähriger Junge im *Initialstadium der tuberkulösen Meningitis* (2795/56/57) erwähnt, dessen Anamnese „Empfindlichkeit und mädchenhafte Weichheit" sowie seit 6 Monaten rezidivierende Nabelkoliken aufwies.

Zweitägige Obstipation, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führten zur Einweisung als Ileusverdacht in ein auswärtiges Krankenhaus, von dort nach Ausschluß eines Ileus Verlegung in unsere Klinik. Das bewußtseinsklare, vegetativ stigmatisierte und exsiccierte Kind klagte über starken Durst und zeigte erheblichen Acetonfoetor sowie Ketonurie. Bei sonst normalem neurologischem Befund wurde ein leichter Meningismus auf einen mit einer Leukopenie von 5800 und einer starken Rötung von Tonsillen und Rachenhinterwand einhergehenden grippalen Infekt bezogen. Durch positiven Ausfall der Tuberkulintestung und Zunahme der meningitischen Erscheinungen war die Lumbalpunktion indiziert, die mit entsprechendem Liquorbefund und positivem Tuberkelbakteriennachweis die Diagnose „Meningitis tuberculosa I. Stadium" endgültig stellen ließ. Bemerkenswert war hierbei, daß die seit dem Aufnahmetag bestehende Ketonurie nach 48 Std sistierte, obwohl weiterhin sporadisches Erbrechen bestand, das durch die eingeleitete Infusionstherapie und Sedativmaßnahmen nicht beeinflußbar war, aber nach Einleitung der tuberculostatischen INH-Medikation bald sistierte.

KLEINSCHMIDT (1959) mahnt, *auf die Trias Erbrechen — Fieber — Kopfschmerzen zur Erkennung von Initialstadien der Meningitis tuberculosa zu achten*, um den auch heute noch — trotz guter Therapiemöglichkeit bei Früherfassung — relativ hohen Anteil (etwa 33%) kindlicher Sterbefälle an der Gesamtmortalität der Tuberkulose zu senken, ganz abgesehen von den aus zu später Erfassung und Behandlung resultierenden Defektheilungen.

Nicht nur Meningitiden, sondern auch weitere *Affektionen des Zentralnervensystems* können in die Differentialdiagnose einbezogen werden,

wobei gegebenenfalls dann intensive diagnostische Maßnahmen (Röntgenuntersuchung von Schädel und Sella, Funduskontrollen, EEG, Angio-, Luftencephalo- oder Ventriculographie) erforderlich werden können. Aus unserem Beobachtungsgut sollen hierzu vier Fälle angezogen werden, um diese diagnostischen Schwierigkeiten darzulegen:

5,9jähriger Junge (1064/54/55): Schon zweimalige stationäre Aufenthalte mit Infekten, bei denen es jedoch trotz sporadisch auftretenden Erbrechens nicht zur symptomatischen Ketonurie gekommen war. Damals schon *starke vegetative Stigmatisierung*, wegen der *häuslichen Schwierigkeiten* durch das eingeleitete Scheidungsverfahren der Eltern wurde auch eine *psychogene Auslösung* der sporadischen leichteren Brechattacken *vermutet*. Bei erneuter Kliniksaufnahme wegen einer draußen unstillbaren Brechattacke (23mal innerhalb 12 Std) und gleichzeitiger Klagen über periumbilicale sowie Stirnkopfschmerzen zunächst *Annahme eines pEK*, dennoch zum Ausschluß organischer Ursachen: EEG, Röntgenuntersuchung von Schädel und Nebenhöhlen, Vestibularprüfung, wiederholte Funduskontrollen, EKG (orthostatische Kreislaufregulationsstörung ersten Grades), Magen-Darmpassage. Es ergaben sich normale, altersentsprechende Befunde. Wegen der Milieuschwierigkeiten (nach Scheidung der Eltern ist Mutter berufstätig) Beobachtung auf unserer Pestalozzi-Station: Der zunächst stille, zurückhaltende Patient klagt nur noch ganz selten über Kopfschmerzen, hat nicht mehr erbrochen. Normaler Entwicklungsquotient, im Szenotest ein zunehmend gelockertes, buntes, phantasiegeladenes Spiel, aus dessen Motivierung und Szenengehalt auf eine *Isolierungs- und Angstsituation beim Patienten* geschlossen werden könnte. Nach Entlassung nur ganz vereinzeltes Erbrechen und niemals mehr Klagen über Kopfschmerzen. Auffallend aber ein zunehmend leicht torkelnder Gang. Wiederauftreten von gehäuftem nächtlichem Erbrechen, Unruhezuständen und Kopfschmerzattacken veranlaßt nach einem Siebenmonatsintervall nochmalige stationäre Aufnahme (4643/54/55), bei der ein leicht ataktischer Gang, leichter Meningismus und Horizontalnystagmus nach links festgestellt werden. Röntgenologisch erstmals leichte Dehiscenz der Schädelnähte, ophthalmologisch erstmals rechtsseitige Stauungspapille mit Blutungen, links geringere Stauungspapille ohne Blutungen. Im EEG schwere Dysrhythmie über dem Hinterhaupt mit leichter Rechtsbetonung der δ-Krampfentladungen, d. h. Alteration des pontino-cerebellaren Systems i. S. einer Hirnstammeinklemmung mit subcorticalen Anfällen. Die in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. W. Tönnis) vorgenommene Ventriculographie ergab *symmetrischen Hydrocephalus mit Hochdrängung des III. Ventrikels im hinteren Abschnitt und Abknickung des Aquädukts;* die Operation zeigte Tonsillentiefstand bis zum oberen Rand des II. Halswirbelkörpers und einen eigroßen Tumor *im Oberwurm des Kleinhirns*, der sich histologisch als *Astrocytom* erwies. Komplikationsloser postoperativer und späterer Verlauf.

Zweijähriges Mädchen (3673/54/55): Mit 1,5 Jahren erster stationärer Aufenthalt wegen plötzlichen nächtlichen Erbrechens, das ohne Fieber 2 Tage lang rezidivierend anhielt. Damaliger Befund bis auf Infekt und Ketonurie unauffällig, letztere schwand unter der Infusionstherapie schon nach 24 Std. Liquor o. B., Fundus beiderseits o. B. Mit 2 Jahren erneute Kliniksaufnahme, da 2 Monate nach der ersten Entlassung eine Gehunsicherheit auftrat, die sich im Verlauf der weiteren 3 Monate bis zur völligen Gehunfähigkeit steigerte, ohne daß Fieber, Erbrechen oder Krämpfe beobachtet wurden. Jedoch klagte das Kind jetzt über Kopfschmerzen. Bei der Wiederaufnahme fand sich eine *spastische Parese beider Beine mit Pyramidenbahnzeichen*, Meningismus leichten Grades, träge Pupillenreaktion, *beiderseitiges Papillenödem*. Liquorbefund bis auf Druckerhöhung o. B. Röntgenologisch

leichte Dehiscenz der Schädelnähte bei wolkiger Knochenstruktur. EEG mit irregulärer δ-Aktivität occipital, rechts mehr als links, d. h. Verdacht auf Herdbefund. 4 Tage später einsetzendes Erbrechen und beginnende Somnolenz, dann tonisch-klonische Krämpfe, die bei EEG-Kontrolle mit δ-Aktivität und Krampfaktivität schwerste hirnelektrische Allgemeinveränderungen zeigen. Nach Verlegung in die Neurochirurgische Klinik unter Verdacht auf raumfordernden progredienten Prozeß mit Herdsymptomatik Trepanation, die jedoch keinen lokalisierbaren Tumor oder Absceß, hingegen *allgemeine Hirnschwellung* ergab. Das Kind kam im postoperativen Verlauf leider ad exitum, die Sektion wurde verweigert.

Dreijähriges Mädchen (3699/58/59): Wegen Erbrechens und Bauchschmerzen erfolgt Aufnahme in auswärtiges Krankenhaus als leichteres „acetonämisches Erbrechen", das mit Luminalinjektion bei normaler Flüssigkeitsaufnahme behandelt wird und schon am Folgetag deutliche Besserung des Allgemeinzustandes zeigt. Bei febrilen Temperaturen am Abend erneutes Erbrechen mit der Folge stärkerer Ketonurie, so daß nochmalige Luminalinjektion und nächtlicher intragastraler Tropfeinlauf. Am Nachmittag des 3. Klinikstages akute Verschlechterung des bis dahin wesentlich gebesserten Allgemeinzustandes: Plötzlich tiefe acidotische Atmung, das Kind ist komatös und verfallen. Nach i.v. Soludecortingabe intravenöse Dauertropfinfusion (1000 ml Glucose-5%-Ringer āā). Die nächtliche Blutzuckerbestimmung (425 mg-%) bei gleichzeitiger Glucosurie und Ketonurie verleitet zur *Fehldiagnose „diabetisches Koma"*, unter der nach Einsetzen einer Altinsulintherapie das Kind am Morgen in unsere Klinik verlegt wird.

Aufnahmebefund: Somnolent, enge reaktionslose Pupillen, aufgetriebenes, gespanntes Abdomen, Acidoseatmung, Tachykardie. Infekt der oberen Luftwege mit starker Rachenrötung und Leukopenie (3300). Hypoglykämie von 36 mg-% (Altinsulinfolge, bisher 120 E teils i.m., teils i.v., teils s.c.) bei gleichzeitig hohem Liquorzucker von 130 mg-%. Normales Elektrophoresediagramm. Die darauf gestellte Diagnose eines Verdachtes auf *Virusencephalitis* bestätigt sich durch die serologischen Befunde (Komplementbindungsreaktion *Influenza Typ A Stamm Singapore* bei zwei Kontrollen stark positiv) und Verlauf (18tägige völlige Bewußtlosigkeit, schwere EEG-Veränderungen, postencephalitischer Parkinsonismus, unmotivierte Schreiattacken im Sinne postencephalitischer Wesensveränderung, allmähliche Besserung des postencephalitischen Zustandsbildes unter entsprechendem Rückgang der EEG-Veränderungen).

Zweijähriger Junge (2328/59/60): Es handelt sich um ein *cerebral bedingtes Erbrechen mit seit 5 Monaten rezidivierenden Brechattacken, ohne daß sich organische oder stoffwechselbedingte Alterationen nachweisen ließen mit Ausnahme eines quantitativ wechselnden pathologischen EEG-Befundes i. S. einer Dysrhythmie über den occipitalen Regionen.* Insbesondere keine Hirndruckzeichen, normale Fundusbefunde, normaler Liquorbefund. Eine lumbale Luftfüllung ergibt einen beiderseits stärkeren Hydrocephalus internus, so daß das Erbrechen auf eine intermittierende Hydrocephalie bezogen wurde, aber auch wegen fehlender Drucksymptome ein hirnatrophischer Prozeß zu diskutieren war. Der relativ schlechte Allgemeinzustand des Kindes war nur durch Dauersondenernährung und substituierende Infusionen vor einer durch weder an bestimmte Zeiten noch an auslösende Ursachen gebundenes rezidivierendes Erbrechen drohenden weiteren Verschlechterung zu bewahren. Bei mehrfachen Kontrolluntersuchungen keine pathologischen Befunde hinsichtlich Blutzucker, Brenztraubensäure, α-Ketoglutarsäure, Gesamtketonkörper, Rest-N, Elektrophoresediagramm, Blut-p_H und Standardbicarbonat, Blutelektrolyte sowie bei chemischen Harnuntersuchungen, insbesondere keine Ketonämie bzw. -urie. Erst die Wiederholung der lumbalen Luftfüllung nach 6 Wochen deckte eine inzwischen eingetretene Blockade im Cysternenbereich und erstmals eine leichte Dehiscenz der

Schädelnähte auf. Die anschließend durchgeführte Ventrikulographie sicherte nunmehr die endgültige Diagnose: *Verschluß im IV. Ventrikel durch Medulloblastom* (histologisch gesichert), das bei der nachfolgenden Operation teilweise exstirpiert wurde unter gleichzeitiger Anlegung einer Torkildsendrainage. Leider kam das Kind im postoperativen Verlauf ad exitum.

Während die ersten drei Fälle die *Problematik begleitender Ketonämie bzw. -urie bei cerebralen Prozessen* demonstrieren, erhellt aus dem letzten Fall, daß diese Symptomkombination trotz erheblicher Exsiccose und Dystrophie nicht eine conditio sine qua non zu sein braucht. Dietel u. Schorr berichten — ähnlich wie Biedermann u. Ducken — über die Fehldiagnose pEK bei einem 2,2jährigen Jungen: Nach frustraner ambulanter Infusionstherapie veranlaßte die Lumbalpunktion zur Diagnosenrevision in „Verdacht auf Hirntumor", wie sich später auch bei Inoperabilität des Tumors ein *Spongioblastom des Kleinhirns* autoptisch sichern ließ. Poupinet erwähnt in diesem Zusammenhang die schwierige Diagnose der von der Rathkeschen Tasche ausgehenden Cysten, d. h. der *Kraniopharyngeome*, die ebenfalls von periodischem Erbrechen begleitet seien und oft erst später oculäre Symptomatik aufwiesen. Auch die *mit Erbrechen einhergehenden Migräneanfälle* seien hier genannt (Ström, Vahlquist, Wallis; Curschmann: pEK als „abdominales Migräneäquivalent", s. a. Royer) und ebenfalls die *mit abdominellen Beschwerden einhergehenden Epilepsieformen* (Royer u. Lestradet 1959).

4. Differentialdiagnose zu sEK, neuropathischem Erbrechen, funktionellen Hypoglykämien und zu epidemischem Erbrechen. Durch den Begriff des „sekundären acetonämischen Erbrechens" (Hutinel) soll eine *symptomatische Ketonämie bei akuten Infektionen* gekennzeichnet werden. Sie ist vor allem beim Scharlach, der häufig mit initialem Erbrechen verläuft, bekannt, wobei Garufi u. Genoese eine die Werte von acetonämischen Krisen erreichende *Scharlachketonämie* nachweisen konnten, die wir aber bewußt nicht in unsere Vergleichsgruppe von 372 sEK einbezogen haben. Es sind weiterhin Cystopyelitiden, Otitiden und Pneumonien als häufig von Ketonämie begleitete Erkrankungen im Kindesalter zu nennen. Auch *neuropathisches Erbrechen* (als Trotzreaktion bei erzwungener Nahrungszufuhr oder Bettruhe) kann, aber muß nicht zu symptomatischer Ketose führen, ebenso sei das als Fluchtreaktion bei Schulüberforderung auftretende morgendliche Erbrechen hier angeführt, wobei sich diese Störungen durch Anamnese und Modalität des Erbrechens wie auch evtl. durch den Einfluß alleinigen Milieuwechsels differentialdiagnostisch abklären lassen.

In diesem Zusammenhang ist aber noch die *funktionelle Hypoglykämie des Kindesalters* zu erörtern (Rossi, Klinke u. Roser, Rominger, Pedrono), die erst in den letzten Jahren bekannt wurde und bei Krampfzuständen im Säuglings- und Kleinkindesalter neben den bekannten

Ätiologien und der Hypocalcämie differentialdiagnostisch zu erwägen ist. Ihre Symptomatologie kann bescheidener (Kopfschmerzen, Hungergefühl, Aufregungszustände, Tremor, Blässe, Müdigkeit, Schweißausbrüche, Tachykardie), aber auch alarmierender sein (Ohnmachtsanfälle, Krämpfe und Koma) und sich vorwiegend frühmorgens nüchtern, seltener aber auch postprandial manifestieren, wobei sich die Anamnese oft gut diagnostisch verwerten läßt. Die organischen Hypoglykämien (bei Hypophysen- und Nebenniereninsuffizienz (z. B. hypophysärer Zwergwuchs, Nebennierenblutungen), Pankreasadenomen bzw. Polynesie des Pankreas, Glykogenspeicherkrankheit) sind durch Koppelung mit anderen Zeichen der betreffenden Drüseninsuffizienz bzw. auch im Intervall persistierender Hypoglykämie und Insulinunempfindlichkeit sowie durch die Progredienz bzw. die klinische Symptomatologie der Speicherkrankheit zunächst diagnostisch besser zu erfassen als die *häufiger auftretenden funktionellen Formen:*

1. *Postprandiale Hypoglykämie* (2—4 Std nach der Mahlzeit, mit unregelmäßigen Intervallen, in denen normale Blutzuckerwerte und normale Insulinbelastung, aber bei Glucosebelastung starker Blutzuckeranstieg mit nachfolgender starker reaktiver Hypoglykämie). Reagiert im Gegensatz zu pEK auf Kohlenhydratzufuhr mit überschießender Gegenregulation, so daß bei ihr gerade eine kohlenhydrat*arme*, fett- und eiweißreiche Diät angeraten wird.

2. *Infantile, idiopathische Hypoglykämie* als häufigste Form des Kindesalters, von MC QUARRIE erstmals beschrieben, durch familiäres Auftreten bei vegetativlabilen Kindern in schubweisem Verlauf zwischen 1.—5. Lebensjahr gekennzeichnet. Klärung durch i. v. Insulinbelastung, dabei Blutzuckersturz auf über 50% des Ausgangswertes mit Anhalten dieser Hypoglykämie über $1\frac{1}{2}$ Std. Die Therapie mit ACTH, Cortison oder Prednison, bei der nach ROSSI eine direkte pharmakologische, nicht substituierende Hormonwirkung anzunehmen ist, korreliert ebenfalls nicht mit der Therapie des pEK (s. ROYER 1959).

3. *Proteinempfindliche Hypoglykämie* als vorwiegend postprandiale, schon 10—30 min nach peroraler Eiweißzufuhr auftretende Form bei Säuglingen und Kleinkindern (COCHRANE und Mitarbeiter, ROYER), wobei Leucin und Isovaleriansäure für die reaktive Hypoglykämie verantwortlich sind bei im allgemeinen noch unbekanntem Wirkungsmechanismus, für den PAYNE u. WOOLF eine Hemmung der Insulinantagonisten vermuten.

4. *Hypoglykämie bei hereditärer Fructoseintoleranz* (PRADER und Mitarbeiter) als sehr seltene, recessiv hereditäre metabolische Fructoseintoleranz; sie kommt differentialdiagnostisch für pEK kaum in Betracht, wie auch gerade letzteres auf Fructosezufuhr gut anspricht.

5. *Unklare Hypoglykämieformen* mit negativen Resultaten der Stoffwechseluntersuchungen: Vorwiegend Auftreten bei labilen Kindern und therapeutische Beeinflußbarkeit durch Sedativa. Sie sind daher eher differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

Die funktionellen Hypoglykämien können mit den sog. „Morgenkrisen" (nach ROYER einfache Ketosen ohne Erbrechen) in Konkurrenz treten, nähere, auf Stoffwechselanomalien gerichtete Untersuchungen (Glucose-

belastung, Blutzuckertagesprofil, Insulinbelastung, Leucinbelastung, Glucagonbelastung, Hungerversuch, Insulinbelastung nach vorheriger ACTH-Gabe, s. b. Rossi sowie Rominger 1959) werden hier mit sekundärer Ketonämie einhergehende Hypoglykämiefälle ausscheiden lassen. Klinke u. Roser berichten über einen 8½jährigen Jungen mit idiopathischer Hypoglykämie, der schon in der Säuglingszeit durch häufigeren intensiven Acetonfoetor auffiel und seit etwa 2 Jahren in immer kürzeren Intervallen Anfälle von Blässe, Schwindelgefühl und Übelkeit sowie zuweilen Bewußtlosigkeit mit leichten Konvulsionen aufwies. Hierbei war eine sichere Relation zur postprandialen Phase (2—4 Std p. c.) bzw. zu anstrengender Muskeltätigkeit festzustellen, auch führte besonders kohlenhydratreiche Kost zur Intensivierung der Anfälle. Rominger verweist auf das *Prädilektionsalter für diese Spontanhypoglykämie* (Mc Quarrie), *das im allgemeinen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre liegt und bis zum 5. Lebensjahr wieder schwinden kann.* Auch werde eine Hypoglykämie dann, wenn sie mit Ketonurie und einer Acidose einhergehe, eher dem Symptomenkomplex der Ketonämie bzw. des „acetonämischen Erbrechens" (Marfan) zuzuordnen sein. Rominger betont weiter, daß für den Beweis eines ätiologischen Zusammenhangs zwischen Ketonämie des Kleinkindes und Schulkindes mit der idiopathischen Spontanhypoglykämie des Säuglings entsprechende Krankenbeobachtungen fehlen und bei Spontanhypoglykämien Ketonämie sowie Acidose relativ selten sind (im Gegensatz zu Pedrono). Ob die These zutrifft, daß ketonämische Krisen nur mit geringfügiger oder auch fehlender Hypoglykämie verlaufen und diese damit vermutlich Sekundärerscheinung sei (Krainick), soll später bei Erörterung unserer diesbezüglichen biochemischen Untersuchungsergebnisse diskutiert werden.

Um differentialdiagnostisch das sog. *epidemische Erbrechen* vom pEK abzugrenzen, dürften die Umgebungsanamnese bei wegen der kurzen Inkubationszeiten gestaffeltem Auftreten und einem Kontagionsindex von 17—55% bei Schulkindern sowie die Prädilektion des Vorkommens im Herbst (bei Streufällen über die ganze Jahreszeit) verwertbar sein (s. Braun, Haworth, Wissler u. Wesselink u. a.). Gemeinsam kann das schlagartige Einsetzen des Erbrechens in der Nacht nach leichter Indisposition am Vorabend sein, im allgemeinen findet sich aber bei epidemischem Erbrechen (Synonym: epidemic winter vomiting) ein kürzerer Verlauf und es wurde von Wissler u. Wesselink kein Abgleiten in ketonämisches Erbrechen bei ihren Fällen beobachtet. Hauptsymptome des epidemischen Erbrechens sind: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel, bei Kindern meist auch Fieber, evtl. mit Liquorpleocytose verlaufend. Haworth konnte trotz umfangreicher serologischer Untersuchungen (allerdings ohne Berücksichtigung der Echovirusgruppe) keine Virusätiologie nachweisen.

Zusammenfassende Auswertung und Diskussion des klinischen Beobachtungsgutes von pEK (Tabelle 1—5 u. 7—13)

Abgesehen von den im entsprechenden Zusammenhang erörterten Einzelergebnissen sind als Abschluß der Klinik des pEK die aus den *teilweise im 1. Teil* wiedergegebenen Tabellen 1—5 und 7—13 resultierenden Gesamtergebnisse zu diskutieren.

Tabelle 1 (S. 4 Teil I) gliedert unser *pEK-Beobachtungsgut nach Kliniksjahrgängen* (April—März) unter Vergleich mit den im gleichen Zeitraum stationär behandelten symptomatischen EK, ausgenommen die Scharlachketonämien. Hierbei ist anzumerken, daß sich seit 1952 die Zahl der jährlichen Klinikaufnahmen zwischen 3800—4100 bewegt mit Ausnahme der Jahrgänge 1953/54 (4850) und 1954/55 (4700). Da jeweils zwischen 1000—1200 Aufnahmen von Frühgeburten und Säuglingen des 1. Lebenshalbjahres hierunter subsumiert sind, resultieren als Jahresaufnahmedurchschnitt für Säuglinge im 2. Halbjahr, Klein- und Schulkinder während der letzten 8 Jahre etwa 3070 Fälle. Die früheren Klinikjahrgänge weisen — raumnotbedingt — folgende Zahlen aus: 1949/50 2298, 1950/51 3062 und 1951/52 3324 Gesamtaufnahmen. Somit ergibt sich doch ein etwas inhomogenes Jahresausgangsmaterial, das eine prozentuale Festlegung von pEK-Aufnahmen, die naturgemäß zudem nur geringe Zahlen erreichen, zum jährlichen Kliniksdurchgang nicht erlaubt, andererseits aber die scheinbare Zunahme von pEK-Fällen erklären kann. Die zweite Tabellenspalte weist die jährlichen pEK-Erstaufnahmen aus, deren Abnahme in den letzten 3 Jahren sich zwanglos mit einer zunehmend sich bessernden ambulanten kinderärztlichen Versorgung deuten ließe. Hierdurch entgehen leichtere Fälle der klinischen Aufnahme und Registrierung. Andererseits ist eine Zunahme von symptomatischen EK unverkennbar, wobei wir offen lassen müssen, inwieweit die differente soziale Strukturierung dieser beiden Gruppen (s. Tabelle 3, S. 5 Teil I) diese entgegengesetzte Entwicklung zu beeinflussen vermag.

Eine gewisse *Häufung von sEK in den Wintermonaten* korrespondiert mit der saisonbedingten Infekthäufigkeit. Dagegen läßt sich für das pEK eine ähnliche Relation nicht festlegen, vielmehr muß in diesem Zusammenhang *auf die meteorobiologischen Einflüsse auf das Auftreten von pEK* eingegangen werden. de Rudder (1952) vermutete erstmals auf Grund seiner Beobachtung, daß eindrucksgemäß die ketonämischen Krisen an Tagen ausgesprochenen Wettersturzes einsetzten, eine derartige Beziehung. Dieser Anregung folgend analysierte Menger in den folgenden Jahren (1952—1955 mit 56 pEK) entsprechend das Krankengut der Mainzer Universitäts-Kinderklinik, da ebenfalls auffiel, daß mehrfach nach Kaltfronten pEK stationär eingewiesen wurden.

Die Auswertung wurde begünstigt durch das gerade bei pEK schlagartige Einsetzen, d. h. durch die anamnestisch verhältnismäßig sichere zeitliche Fixierung

des Beginns (im Gegensatz zur oft bei kindlichen Erkrankungen sehr diffizilen Zeitanamnese), der dann zum meteorischen Geschehen in Beziehung gebracht werden konnte. Außerdem wurde vermerkt, daß fast 50% der Krisen in den frühen Morgenstunden einsetzten und damit für sie eine diätetische, psychische oder infektionsbedingte Ätiologie auszuschließen war. Die Beobachtungen ergaben für Warmfront eine signifikant hohe, für Abgleiten (freier Föhn) eine signifikant niedrige Korrelation, während auch für Kaltfront ein relativ hoher Meteorotropie-Index von 2,4 festgestellt wurde. (Nach DE RUDDER Meteorotropie-Index $M = \frac{N \times K_n}{n \times K_N} =$

$$\frac{\textit{Anzahl aller Beobachtungstage} \times \textit{Krankheitszahl an wettergestörten Tagen}}{\textit{Anzahl wettergestörter Tage} \times \textit{Gesamtkrankheiten}},$$

wobei typisch meteorotrope Krankheitsbilder einen Wert nahe um 2 bedingen, während Werte unter 1 auf eine negative biotrope Wirkung schließen lassen.)

Ebenso ließ sich ein erhöhter Meteorotropie-Index bei schwülem Temperatur-Feuchte-Milieu, d. h. bei zu warm — zu feuchter Witterung, nachweisen; die stärkste Korrelation ergab sich hierbei für warm-feucht (starke Abweichung mit einem Meteorotropie-Index von 2,23, schwache Abweichung mit 1,58). Zudem lagen noch zwei weitere Gruppen, sehr warm und trocken bzw. sehr feucht und kalt, über dem Durchschnitt, so daß die Richtungen in Betracht kommen, die den cyclogenetischen Störungen mit den Warm- und Kaltfronten als Höhepunkten entsprechen. Hinsichtlich der Luftkörper entfällt mit 37,5% auf maritime Tropikluft bzw. mit 44,65% auf Aufgleiten maritimer Tropikluft in der Höhe signifikant der größte Anteil der pEK.

Somit ergeben sich für *pEK hohe Korrelationen mit dem Wettergeschehen, das durch Aufgleiten maritimer Tropikluft und Durchgang von Warmfronten und damit durch Verschiebung des Temperatur-Feuchte-Milieus nach sehr warm und sehr feucht gekennzeichnet ist.* Es ist daher zu vermuten, daß dem Wettergeschehen als auslösendem Faktor eine bedeutende Rolle zukommt, wenngleich eine hohe Korrelation noch keinen Beweis für einen kausalen Zusammenhang darstellt. Wird bei der Pathogenese des pEK eine konstitutionelle Labilität im intermediären Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsel unterstellt, so ist zu vermerken, daß gerade die erwähnten Wetterlagen über eine vegetative Beeinflussung Blutzuckersenkungen veranlassen (Lit. b. MENGER). Bei vegetativ Labilen könnte diese meteorisch induzierte, vegetativ ausgelöste Blutzuckersenkung, die von konstitutionell „normalen" Individuen komplikationslos toleriert wird, der erste Schritt sein zur intermediären Kohlenhydratstoffwechselstörung von Brenztraubensäure, aktivierter Essigsäure und Zitronensäurecyclus und, wie MENGER weiter folgern zu können glaubt, schließlich durch die hierbei übermäßig gebildeten Ketonkörper zur Reizung eines labilen und leicht erregbaren Brechzentrums führen.

Diese meteorischen Beziehungen zum pEK, die für unser Krankengut aus technischen Gründen nicht überprüft wurden, zeigen die Problematik der Beurteilung sog. Monats- bzw. Saisonhäufungen, wie andererseits Fehldeutungen von vermeintlichen meteorischen Einflüssen aus automatischen Korrelationen, gleichem Tages- oder Jahresgang von Wettersituationen und biologischem Ereignis resultieren können. Es ist aber festzuhalten, daß *neben den früher erwähnten auslösenden Faktoren der meteorobiologische Einfluß eine bedeutende ätiologische Rolle spielen kann.*

Ein *signifikant häufigeres Auftreten des pEK bei Stadtkindern gegenüber Landkindern* ist der Tabelle 2 (S. 4 Teil I) zu entnehmen. Hier könnte die größere Reizbarkeit und Differenzierung des Stadtkindes eine Häufung des Krankheitsbildes veranlassen, es könnte sich das von BENNHOLDT-THOMSEN postulierte Urbanisierungstrauma hierdurch besonders manifestieren. Zeigte doch BENNHOLDT-THOMSEN die Zusammenhänge auf, die zwischen der Abwanderung vom Land zur Stadt bzw. der Differenzierung der sozialen Schichtung einer Stadt und einer besonderen Konstitution, d. h. erhöhter vegetativer, nervöser, innersekretorischer und cerebraler Ansprechbarkeit, aber auch gesteigerter Reaktionsfähigkeit (Vasomotoriker), bestehen! Sind die Auswirkungen der sich summierenden sympathicotonen Reize unseres heutigen zivilisierten Daseins im Sinne einer Acceleration etwa an unserem Krankengut festzustellen, wie DE RUDDER auch auf die vorwiegende Vagotonie der Leptosomen und damit auf ihre nach dem Wilderschen Ausgangswertgesetz größere Zugänglichkeit für sympathicotone Reize hinwies? Diese Gesichtspunkte sind bei der Synopsie unserer registrierten Ergebnisse zu berücksichtigen und zu diskutieren.

Die in Tabelle 3 (S. 5 Teil I) dargestellte soziale Schichtung unseres Krankengutes läßt eine *relative Disposition der Kinder der ersten beiden Sozialgruppen für pEK* erkennen, wenn sich dieses Ergebnis auch statistisch nicht sichern läßt, wie es die naturgemäß niedrige Ausgangszahl bedingt. Dementsprechend findet sich in der vierten Sozialgruppe eine deutlich verringerte Zahl, wie auch FREUND ähnliche Relationen für seine Untersuchungsgruppe von vegetativen Dysregulationen an unserer Klinik beobachtete. Es ist aber zu bedenken, daß bei niederer sozialer Herkunft (v. a. bei Scharlach- bzw. sEK-Vergleichsgruppe) eher eine stationäre Einweisung resultiert und damit eine Häufung von pEK in den ersten beiden Sozialstufen auch aus dieser Überlegung anzunehmen ist, obwohl keine Signifikanz besteht.

Tabelle 4 (S. 6 u. 7 Teil I) weist *Alter und Geschlecht* unserer pEK-Aufnahmefälle im Vergleich zur sEK- bzw. Scharlachvergleichsgruppe aus. Zunächst muß auf die differenten Werte des Durchschnittsalters der verschiedenen Untersuchungsgruppen verwiesen werden, wobei die *sEK mit 3,11 Jahren* durchaus der Phase einer gesteigerten Ketoseneigung im Kleinkindesalter entsprechen, während die *pEK mit 5,5 Jahren* diese deutlich überschreiten. KRAINICK u. RUSSEL erhielten bei 48 Hungerketosefällen einen Altersgipfel zwischen 3 und 4 Jahren, der auch mit unserer sEK-Gruppe durchaus übereinstimmt. Auch die 18 pEK-Fälle von KRAINICK u. RUSSEL zeigen ein Altersmittel von 3,55 Jahren, während unsere pEK-Fälle mit 5,5 Jahren diesen Wert um etwa 2 Jahre überschreiten. Wir haben allerdings bei Ermittlung des Durchschnittsalters auch die stationär aufgenommenen Rezidivfälle einbezogen,

wodurch der zu erwartende Durchschnittswert auch den noch bis zur Präpubertät hin auftretenden Krisen gerecht wird, während das sEK in diesen Altersstufen wesentlich seltener wird, wie aus dem Vergleich der Prozent-Werte eindrucksvoll hervorgeht. Die Relativität dieses Wertes aber ist — auch bei den sEK — schon allein bedingt durch die Abhängigkeit von einer stationären Aufnahme, während die ambulant behandelten Fälle (Erstmanifestationen ebenso wie auch Rezidive) der Erfassung und damit der Berechnung entgehen.

Wesentlicher erscheint aber die gegenüber den sEK wie auch der Scharlachvergleichsgruppe hervortretende *Disposition des weiblichen Geschlechts* mit 62,2% aller stationären pEK-Aufnahmen bzw. 65% der pEK-Einzelfälle, wogegen sich der Anteil des weiblichen Geschlechts in der sEK- bzw. Scharlachvergleichsgruppe auf 52,42 bzw. 52,9% beläuft. Wenn auch eine statistische Sicherung nicht möglich wird, ergibt sich doch ein relativ hoher λ-Wert mit 2,3. (Die statistischen Berechnungen wurden nach Graf u. Henning „Berechnung des Unterschieds zweier Häufigkeiten" bzw. nach Koller durchgeführt.)

Die in Tabelle 5 (S. 8 Teil I) dargestellte *allergische Belastung der Patienten* und die *familiären Krankheitsdispositionen* wurden ausgiebig früher erörtert, sie können daher hier ausgelassen werden (s. S. 6 u. 9).

Zur Beurteilung der Tabelle 7 (S. 22 Teil I), aus der *eine vegetative Stigmatisierung der pEK* hervorgeht, muß vermerkt werden, daß zwar die überwiegende Zahl der wegen eines vegetativ-nervösen Störungs- und Beschwerdebildes in kinderklinische Behandlung kommenden Kinder dem Schulalter angehört (90%), aber eine vegetative Labilität bzw. Stigmatisierung schon früher beobachtet werden kann, wie auch unsere Fälle erweisen. Es findet sich eine trotz relativ niedriger Zahlen statistische Signifikanz für die aufgeführten Labilitätssymptome bei der pEK-Gruppe verglichen mit der sEK-Gruppe, die allerdings ein niedrigeres Durchschnittsalter aufweist. Eine vegetative Stigmatisierung, die aus der überwiegend vagotonen, parasympathischen oder trophotropen Funktionsstimmung im Kindesalter resultiert, kann in typischer Ausprägung schon bei Kleinkindern deutlich werden (Freund in Opitz u. de Rudder: Pädiatrie). Im allgemeinen aber eignet diese vegetative Labilität doch mehr dem Schulalter und der Präpubertät, wie auch das Beobachtungsgut von 300 Patienten mit vegetativer Regulationsstörung erkennen läßt (Freund). *Um so mehr aber fällt diese Häufung vegetativer Stigmata bei altersmäßig dem Ende des Kleinkindes- bzw. dem Anfang des Schulalters entsprechenden pEK ins Gewicht*, so daß diese Ergebnisse doch im Zusammenhang mit der anfangs aufgezeigten Prädisposition der dem Urbanisierungstrauma ausgesetzten Stadtkinder und der relativen Häufung in den höheren Sozialstufen gesehen werden könnten.

Vorgreifend auf die in Tabelle 11 dargestellten *Körperlängenverhältnisse bei pEK im Vergleich zur sEK-Gruppe* muß bei diesen Betrachtungen über mögliche Beziehungen zur Acceleration untersucht werden, ob in dieser Hinsicht entsprechende Merkmale resultieren. Es ergibt sich hierbei jedoch keine positive Korrelation, es findet sich sogar eher eine fast signifikante Häufung von unter dem Alterssoll liegenden Körperlängen bei pEK. Die zugrunde gelegten Alterssollängen entsprechen den

Tabelle 11. *Körperlängenverhältnisse bei Patienten mit periodischem*

	Unterlänge		Alterssoll		+ 1 cm		+ 2 cm		+ 3 cm		+ 4 cm		+ 5 cm		+ 6 cm	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
I. pEK	10	23	1	3	4	1	8	6	6	8	10	6	7	16	5	12
n = 190	33		4		5		14		14		16		23		17	
davon Aufnahme-Fälle	17,3%		2,1%		2,6%		7,36%		7,36%		8,4%		12,1%		8,9%	
72 ♂♂																
118 ♀♀																
II. sEK	14	19	11	16	14	13	24	14	11	21	19	18	17	16	13	16
n = 372	33		27		27		38		32		37		33		29	
davon	8,87%		7,25%		7,25%		10,21%		8,6%		9,94%		8,87%		7,79%	
178 ♂♂																
194 ♀♀																

Angaben von LUST, PFAUNDLER u. HUSLER (1946) (s. a. BENNHOLDT-THOMSEN in OPITZ u. DE RUDDER; Pädiatrie). Die Alterssollwerte der sEK-Vergleichsgruppe ergeben allerdings eine ebenfalls fast signifikante Erhöhung gegenüber pEK, so daß etwa gleiche Prozent-Werte bei Zusammenfassung von Unterlängen- und Alterssollwerten in beiden Gruppen resultieren. Aufgeschlüsselt nach Geschlecht finden sich folgende Relationen:

Prozentuale Häufigkeit	Knaben	Mädchen	Gesamt
der Unterlänge bei pEK	13,88	19,5	17,3
der Unterlänge bei sEK	7,8	9,79	8,87
1—10 cm Überlänge bei pEK	73,6	72,8	73,15
1—10 cm Überlänge bei sEK	74,1	74,7	74,42
über 10 cm Überlänge bei pEK	11,1	5,08	7,37
über 10 cm Überlänge bei sEK	11,8	7,2	9,39

DE RUDDER (Kinderärztliche Notfallfibel 1956) gibt die ihm von FREUDENBERG mitgeteilten abgerundeten Standardabweichungen (σ) für die einzelnen Körperlängenklassen (Mittelwerte) des Somatogramms nach LUST, PFAUNDLER u. HUSLER (1946) an, wobei für unsere Gruppen in Betracht kommen: $\pm 5 - 4$ cm für Körpergrößen 105 — 90 cm bzw. $\pm 6{,}5$ cm für Körpergrößen von 125—105 cm bzw. $\pm 7 - 6$ cm für Körpergrößen 140 — 125 cm. Innerhalb des Bereichs der einfachen Standardabweichung vom Mittelwert finden sich etwa $^2/_3$ aller Individuen, eine Relation, die auch in unseren Gruppen pEK und sEK nachweisbar ist, so daß auch aus dieser Sicht keine aus dem Normbereich fallenden Ergebnisse zu konstatieren sind.

Die fast signifikante Unterlängenhäufung könnte mit der aus Tabelle 8 (S. 22 Teil I) ersichtlichen, *fast signifikant schlechteren Appetenz bei pEK*

gegenüber den sEK-Vergleichsfällen korrespondieren, zumal sie sich auch im Vergleich zur Scharlachgruppe bzw. zur Gruppe mit vegetativer Dysregulation darstellt. Auf die Problematik der elterlichen anamnestischen Angaben über die Appetenz der Kinder wurde schon hingewiesen. Andererseits zeigt Tabelle 8, daß *keine Entwicklungsverzögerung bei den pEK*

bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie

+7 cm		+8 cm		+9 cm		+10 cm		+11 cm		+12 cm		+13 cm		+14 cm		+15 cm		+16 cm	
♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
3	11	1	15	2	9	7	2	2	1	1	0	1	3	1	1	1	0	2	1
14		16		11		9		3		1		4		2		1		3	
7,36%		8,4%		5,78%		4,73%		1,55%		0,52%		2,1%		1,05%		0,52%		1,55%	
11	18	6	9	7	7	10	13	6	4	6	3	3	2	2	0	1	0	3	5
29		15		14		23		10		9		5		2		1		8	
7,79%		4,03%		3,76%		6,18%		2,68%		2,42%		1,35%		0,53%		0,26%		2,15%	

(im Vergleich zu den sEK) festzustellen ist (statische und geistige Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindesalter). Die Schulleistungen sind in beiden Gruppen infolge des verschiedenen Durchschnittsalters, der dadurch bedingten oft fehlenden Angaben bei Schulanfängern und niedrigen Ausgangswerte kaum zu vergleichen, eindrucksgemäß aber sind ältere Kinder mit pEK meist gute Schüler.

Die in Tabelle 9 (S. 23, Teil I) aufgeschlüsselte *Milieubelastung* zeigt in den zu vergleichenden Gruppen lediglich vorwiegend durch das verschiedene Durchschnittsalter erklärbare Verschiebungen mit Ausnahme einer bei pEK auffallend hohen, gegenüber sEK signifikanten Belastung durch geschiedene Ehe der Eltern (ähnlich auch bei vegetativer Dysregulationsgruppe). Diese Feststellung könnte im Hinblick auf emotionelle Auslösung ketonämischer Krisen einen für Einzelfälle begünstigenden Faktor betreffen. Die zwar nicht signifikante, aber doch auffallende Verschiedenheit sozialer Herkunft (s. Tabelle 3) beeinflußt zudem die differenten Belastungen durch Stiefkindsituation, Unehelichkeit bzw. Berufstätigkeit oder Scheidung der Mutter in den Vergleichsgruppen. Der Anteil der „einfach" oder „mehrfach" milieugeschädigten Kinder (Vollwaise, Halbwaise, Stiefkind, Kind aus geschiedener Ehe, uneheliches Kind, mütterliche Berufstätigkeit) betrug bei der Untersuchungsgruppe mit vegetativen Dysregulationen 38% und für die Scharlachvergleichsgruppe 23,9%, d. h. jedes 3. bzw. 4. Kind lebte — infolge einer doch belastenden familiären Situation — unter ungünstigen Entwicklungsbedin-

gungen (FREUND). Die entsprechenden Werte für unsere Beobachtungsgruppen aus der gleichen Klinik liegen niedriger und betragen für pEK 18,05% bzw. 13,12%. Hierbei kann allerdings zum Teil das niedrigere Durchschnittsalter dieser Gruppen und die damit mögliche noch festere Ehebindung (s. aber gehäuftes Vorkommen geschiedener Eltern bei pEK mit der daraus oft resultierenden Notwendigkeit zu mütterlicher Berufstätigkeit, andererseits gerade noch häufige mütterliche Berufstätigkeit in jungen Ehen unter großelterlicher Pflege der Kinder) diese fast um die Hälfte niedrigeren Prozentsätze bedingen, *eine auffallende Milieubelastung kann aber mit Sicherheit ausgeschlossen werden.*

Der klinische Eindruck einer gehäuften familiären Belastung bei den Untersuchungsgruppen von FREUND wird sicher verstärkt durch das zugleich hiermit gegebene Auslesemoment für eine Klinikseinweisung bzw. -aufnahme. Gerade ungünstige Milieubedingungen werden leichter zur Klinikseinweisung veranlassen als ähnliche, aber in vollständigen Familien und bei entsprechenden Pflegevoraussetzungen auftretende Fälle. Andererseits könnte gefolgert werden, daß sowohl bei pEK als auch bei sEK die durch wiederholtes Erbrechen dramatisch einsetzende Erkrankung vor allem im Kindesalter dieses Auslesemoment weniger wirksam werden läßt als bei den relativ leichteren Scharlachfällen bzw. vegetativen Dysregulationsstörungen im Schulalter. Diese Überlegungen könnten die Diskrepanz der Milieubelastungen von an der gleichen Klinik beobachteten Untersuchungsgruppen teilweise erläutern.

Ein weiterer Milieufaktor, die *Geschwisterkonstellation*, wird in Tabelle 10 (S. 23, Teil I) dargestellt. Die angeführten Werte sind sowohl durch die verschiedenen Durchschnittsalter (v. a. bei Vergleich mit der Scharlach- bzw. vegetativen Dysregulationsgruppe) als auch durch die differente soziale Struktur der Einzelgruppen geprägt. Eine vielleicht vermutbare *Prädisposition von Einzelkindern zu pEK kann aber sicher ausgeschlossen werden*, wie übrigens auch für die Kinder mit vegetativen Dysregulationen festgestellt wurde (FREUND). Als Vergleich zu unseren pEK-Fällen seien die von COERPER, HAGEN u. THOMAE ermittelten Prozentwerte für Schulanfänger aus sechs deutschen Städten (n = 2995) angeführt, um die durchaus „normale" Geschwisterkonstellation unserer pEK-Fälle zu demonstrieren: Einzelkinder 31,3%, 1 Geschwister 36,2%, 2 Geschwister 18,3%, 3 Geschwister 7,3%, 4 und mehr Geschwister 6,9%.

Die in Tabelle 9 noch aufgeführten *Zahlen der Nachkömmlinge* bei pEK und sEK *entsprechen prozentual durchaus der Altersstruktur der Beobachtungsgruppen.* Es findet sich hier ebensowenig eine Prävalenz der pEK-Gruppe wie hinsichtlich der in Tabelle 12 enthaltenen Geburtsnummer des Patienten (d. h. erst- bzw. letztgeborenes Kind), die mit dem verschiedenen Durchschnittsalter und der differierenden Sozialstruktur der Einzelgruppen korrespondierende Verhältnisse erkennen lassen.

In der gleichen Tabelle sind die weiteren Geburtsdaten dargestellt, wobei insbesondere die *Geburtsgewichte* hinsichtlich möglicher Accelera-

tionssymptome bei pEK interessieren. (Die Angaben über das Längenmaß bei Geburt waren zur Auswertung zu lückenhaft bzw. zu ungenau, wie auch bei der Anamneseerhebung oft auffällt, daß die Eltern zwar prompt das Geburtsgewicht, weniger präzise aber die Länge des Kindes bei der Geburt angeben können.) Jedoch resultieren *keine entsprechenden Geburtsgewichtserhöhungen*, auch der Gruppe unter 2500 g läßt sich keine signifikante Korrelation entnehmen. Die anamnestischen Angaben über den *Geburtsverlauf* (langer, schwerer Geburtsverlauf, Zangenentbindung, Sectio, abnorme Kindslage, Asphyxie) zei-gen *keine Differenzen zwischen den beiden Vergleichsgruppen pEK:sEK*, sie entsprechen etwa der Scharlachgruppe, während bei der vegetativen Dysregulationsgruppe (Freund) ein schwerer Geburtsverlauf mit einem prozentualen Anteil von 22,9% signifikant häufiger registriert wurde. Hierbei ist aber ein Rückschluß auf einen traumatischen Geburtsschaden i. S. einer Durchblutungsstörung bzw. einer Hirnblutung nicht zulässig, wie auch umgekehrt eine normale Entbindung eine geburtstraumatische Hirnschädigung nicht ausschließt. Die Beurteilung eines durch frühen cerebralen Insult zu vermutenden Einflusses auf die vegetativen Regulationen wird daher im allgemeinen sehr zurückhaltend sein müssen, wie auch Freund einen sicheren Zusammenhang von vegetativen Dysregulationen mit der relativ hohen Zahl schweren Geburtsverlaufs nicht

Tabelle 12. *Geburtsdaten bei Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie und teilweise bei Scharlachgruppe*

	Geburtsverlauf		Geburtsnummer		Geburtsgewicht				
	normal	schwer	Erstgeburt	Letztgeb.	< 2500	bis 2750	bis 3000	bis 3500	bis 4000	> 4000
I. pEK (n = 83)	71 (85,5%)	12 (14,5%)	36 (43,3%)	41 (49,4%)	8 (9,63%)	4 (4,81%)	16 (19,2%)	24 (28,8%)	24 (28,8%)	7 (8,43%)
II. sEK (n = 372)	321 (86,29%)	51 (13,71%)	187 (50,26%)	145 (38,97%)	24 (6,45%)	22 (5,91%)	66 (17,74%)	130 (34,94%)	89 (23,9%)	41 (11,02%)
III. Scharlachgruppe 1950/56 (n. Freund) (n = 320)	273 (85,4%)	47 (14,6%)	100 (30,42%)	102 (31,0%)						

Tabelle 13. *Mütterliches Gebäralter und Stilldauer bei Patienten mit periodischem bzw. symptomatischem Erbrechen mit Ketonämie und bei Scharlachgruppe*

	Mütterliches Gebäralter (Jahre)						Stilldauer							
	< 20	20—24	25—29	30—34	35—39	> 40	nicht gestillt	bis 1 Monat	bis 2 Monate	bis 3 Monate	bis 4 Monate	bis 5 Monate	bis 6 Monate	über 6 Monate	ohne Angaben
I. pEK	1 1,22%	16 19,2%	34 40,96%	17 20,48%	12 14,5%	3 3,6%	11 14,28%	9 11,68%	14 18,18%	21 27,27%	6 7,79%	4 5,19%	5 6,49%	7 9,09%	6 (n = 77)
				(n = 83)			(n = 83 — 6 = 77)								
II. sEK	22 5,94 %	101 27,15%	128 34,4%	80 21,5%	28 7,52%	13 3,49%	63 18,56%	62 18,26%	58 17,36%	50 14,67%	32 9,58%	17 5,09%	28 8,38%	24 7,18%	38 (n = 334)
				(n = 372)			(n = 372 — 38 = 334)								
III. Scharlachgruppe 1950/56 (FREUND)	14 4,2%	90 27,2%	86 26,0%	75 22,7%	45 13,6%	20 6,0%	40 14,0%	38 10,98%	66 19,07%				55,95% (n = 285)		61 (n = 285)
				(n = 320)											

vertreten zu können glaubt.

Schließlich wurde die Frage gestellt, ob aus dem *mütterlichen Gebäralter* (Tabelle 13) sich der *Einfluß einer erschwerten Erziehung beim Auftreten von pEK* als begünstigender Faktor ermitteln ließe. Fehlt doch in der Erziehung durch eine ältere Mutter, sofern der Familie nicht mehrere, im Alter nicht zu sehr differierende Kinder angehören, die Unbefangenheit und Unbekümmertheit, aber auch eine gewisse Instinktsicherheit, wie sie jüngeren Müttern eher eignet. Die Ergebnisse lassen aber keine entsprechenden Relationen erkennen, wenn auch jüngere Mütter bis zu 25 Jahren in der pEK-Gruppe — auf Grund der Sozialstruktur dieser Gruppe verständlich — geringer vertreten sind. Bei der Geburt unter 30jährige Mütter sind in der pEK-Gruppe mit 61,38%, in der Vergleichsgruppe (s EK) mit 67,49% enthalten (FREUND: Gruppe der vegetativen Störungen mit 54,1%, Scharlachgruppe mit 57,4%). Entsprechend finden sich über 30jährige Mütter bei pEK mit 38,58% bzw. bei sEK mit 32,51% (FREUND: Gruppe der vegetativen Störungen mit 45,9% bzw. Scharlachgruppe mit 42,3%). In der Mutter-Kindbeziehung des ersten Lebensabschnittes wird der *Stilldauer* oft eine wesentliche Rolle zugeschrieben. Aus ihr könnte sowohl auf die Güte der Mutter-Kindbeziehung in der ersten Lebenszeit als auch auf den mütterlichen Stillwillen — abgesehen natürlich von organisch bedingten Still-

hindernissen —, darüber hinaus aber auch auf das Maß der sorgenden Zuwendung der Mutter zu ihrem Kind geschlossen werden (FREUND: Durchschnittliche Stilldauer bei vegetativer Dysregulationsgruppe und Scharlachgruppe mit etwa 4,1 Monaten nicht different). Unser Beobachtungsgut ergibt *keine Benachteiligung der pEK gegenüber den sEK*, der prozentuale Anteil der Nichtgestillten (14,28%) entspricht durchaus dem von FULDA (zit. bei FREUND) für Schulanfänger ($n = 500$; 1954) ermittelten Wert von 13%. Nach dem 1. Monat wurden von den pEK noch 74,04% gestillt (sEK 63,18%, Schulanfänger n. FULDA 75%), nach dem 2. Monat noch 55,86% (sEK 45,82%, Schulanfänger n. FULDA 63%), wobei FULDA die eigenen Werte wegen einer eher „schönfärberischen" Stillanamnese reduziert wissen will, während unsere Anamneseerhebung anläßlich stationärer Aufnahme eher den Gegebenheiten nahekommen dürfte. Dies geht auch aus den von FREUND ermittelten Werten zur Stillanamnese hervor: von vegetativer Dysregulationsgruppe nicht gestillt 14% (Scharlachgruppe 16,7%), nach 1. Monat noch gestillt 72,6% (71,4%), nach dem 2. Monat noch gestillt 49,4% (51,3%), d. h. durchaus mit unseren Beobachtungen vergleichbare Werte.

Diese *statistische Auswertung unseres Beobachtungsguts im Vergleich mit sEK* läßt zusammenfassend folgende *Korrelationen für pEK* hervorheben: *Signifikante Prädisposition der Stadtkinder*, eine *relative Disposition des weiblichen Geschlechts sowie der Kinder höherer Sozialstufen*, *signifikante Häufung vegetativer Stigmata*, *relative Häufung von Unterlängen*, *fast signifikante Häufigkeit verminderter Appetenz*, *relativ hohe Milieubelastung durch Scheidung der Eltern*.

Literatur

BENNHOLDT-THOMSEN, C.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **62**, 1154 (1954).

— Studium Generale **8**, 127 (1955).

— Das gesunde Kind und sein Wachstum. In: H. OPITZ u. B. DE RUDDER: Lehrbuch für Pädiatrie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

BENTLEY, F. H.: Northw. Med. (Seattle) **57**, 189 (1958).

BIEDERMANN, H., u. DUKEN: Z. Kinderheilk. **55**, 602 (1933).

BRAUN, R. N.: Wien. med. Wschr. **106**, 185 (1956).

CAJLA, PERROT, PEDRONO et BERTRAND: zit. n. PACI, A., e L. PARDELLI. Minerva pediat. (Torino) **7**, 1133 (1955).

COCHRANE, W. A., W. W. PAYNE, M. J. SIMPKISS and L. I. WOOLF: J. clin. Invest. **35**, 411 (1956).

COERPER, C., W. HAGEN u. H. THOMAE: Deutsche Nachkriegskinder. Stuttgart: Thieme 1954.

CURSCHMANN, H.: Arch. Verdau.-Kr. **47**, 318 (1930).

DEBRÉ, R., P. ROYER and H. LESTRADET: J. Pediat. **48**, 409 (1956).

— — — M. NAHUM et A. MEGEVANT: Sem. Hôp. Paris **29**, 1891 (1953).

DIETEL, K., u. R. SCHORR: Kinderärztl. Prax. **27**, 393 (1959).

DORLENCOURT, H.: Soc. Péd. **15**, 11 (1921); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **13**, 64 (1923).

FEER, E.: zit. n. M. v. PFAUNDLER in Lehrbuch Kinderheilkunde von E. FEER, S. 179. Jena: Fischer 1930.

FREUDENBERG, E.: Disk. Zbl. ges. Kinderheilk. **26**, 25 (1932).

FREUND, J.: Genese und Klinik vegetativer Regulationsstörungen im Kindesalter. Habilitationsschrift Köln 1957.

— Vegetatives Nervensystem in H. OPITZ u. B. DE RUDDER: Pädiatrie, S. 945. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

GARUFI, L., e V. GENOESE: Aggiorn. pediat. **8**, 687 (1957).
GLANZMANN, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. 7. Aufl. Wien: Springer 1958.
GOEBEL, F.: Arch. Kinderheilk. **97**, 144 (1932).
GOTTLIEB, G.: Med. Klin. **51**, 397 (1956).
GRAF, U., u. H. J. HENNING: Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
GRIFFITH, J. P. C., and A. G. MITCHELL: The diseases of infants and children. Philadelphia-London: Saunders 1927; zit. n. SALOMONSEN.
HADNAGY, C., E. HORVATH, S. DZENTKIRALYI u. B. IMREH: Wien. med. Wschr. **109**, 43 (1949).
— — — — u. A. ERDÉLYI: Orv. Szle **4**, 243 (1958).
HAWORTH, J. C., D. A. J. TYRRELL and J. E. M. WHITEHEAD: Lancet **1956/II**, 1152.
HECKER, R.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **7**, 242 (1911).
HEYMANN, W.: Klin. Wschr. **10**, 1697 (1931).
— J. Pediat. **12**, 21 (1938).
HODGES, R. H.: Brit. med. J. **1932/II**, 672.
HUTINEL, V.: Les maladies des enfants IV, 272. Paris: Asselin et Houzeau 1909.
IBRAHIM, J.: Mschr. Kinderheilk. Diskussionsbeitrag **53**, 28 (1932).
KLEINSCHMIDT, H.: Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie in M. v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNS Handbuch Kinderheilk., 4. Aufl., Bd. 3, S. 352. Leipzig: Vogel 1931. — In E. FEER, Lehrbuch f. Kinderheilkunde. Stuttgart: Fischer 1953.
— Landarzt **35**, 349 (1959).
KLINKE, K.: Dtsch. med. Wschr. **81**, 819 (1956).
— Physiologie und Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels in H. OPITZ u. B. DE RUDDER: Pädiatrie, S. 282. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
— u. F. ROSER: Kinderärztl. Prax. **27**, 557 (1959).
KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 3. Aufl. Darmstadt: Steinkopff 1953.
KRAINICK, H. G., and W. RUSSEL: Mod. Probl. Pädiat. **4**, 318 (1959).
LANGMEAD, F.: Brit. med. J. **1907/II**, 819.
LIEBE, S.: Mschr. Kinderheilk. **61**, 379, 436 (1934).
LUST, F., M. v. PFAUNDLER u. J. HUSLER: Krankheiten des Kindesalters. 20. Aufl. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955.
MARFAN, A. B.: Arch. Méd. Enf. **4**, 641 (1901).
— Clinique des maladies de la première enfance. Paris: Masson 1926.
— Arch. Méd. Enf. **35**, 505 (1932).
MCQUARRIE, I., R. C. ANDERSON, E. G. BAUER and W. S. WRIGHT: Amer. J. hum. Genet. **2**, 264 (1950).
— M. R. ZIEGLER u. R. A. ULSTROM: Acta paediat. (Uppsala) Suppl. **100**, 481 (1954).
MENGER, W.: Häufigkeit und Art meteorotroper Erscheinungen im Kindesalter. S. 78 ff. Basel: Karger 1958.
PAYNE, W. W., u. L. I. WOOLF: Méd. Probl. Pädiat. **4**, 369 (1959).
POUPINET, S.: Bull. méd. (Paris) **71**, 278 (1957).
POYNTON, A.: Lancet **1924/I**, 1045.
PRADER, A., E. R. FROESCH, A. LABHART, H. W. STUBER u. J. P. WOLF: Schweiz. med. Wschr. **87**, 1168 (1957).
ROMINGER, E.: Neue öst. Z. Kinderheilk. **4**, 75 (1959).
ROSSI, E.: Schweiz. med. Jahrb. 1959, S. 43.
— Dtsch. med. J. **10**, 306 (1959).
ROYER, P.: Rev. Prat. (Paris) **4**, 2815 (1954).
— Mod. Probl. Pädiat. **4**, 340 (1959).

Royer, P., u. H. Lestradet: Mod. Probl. Pädiat. **4**, 329 (1959).
Rudder, B. de: Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen. 3. Aufl. S. 79. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
— u. F. Linke: Biologie der Großstadt. Dresden-Leipzig: Steinkopff 1940.
Schreier, K.: Physiologie und Pathologie des Lipoidstoffwechsels in H. Opitz u. B. de Rudder: Pädiatrie, S. 272. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
Ström, J.: Acta paediat. (Uppsala) Suppl. 3 **18**, 1 (1935).
Vahlquist, B., u. I. Nylander: Acta paediat. (Uppsala) **43**, 608 (1954).
Valls Conforto, A.: Medizinische **1959**, 528.
Wallis, K.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **50**, 367 (1936).
Wissler, H., u. H. Wesselink: Praxis **45**, 609 (1956).
Wolff, S.: Jhb. Kinderheilk. **130**, 253 (1931).
Zade, H.: Arch. Kinderheilk. **63**, 1 (1914).

Privatdozent Dr. Horst Versé, Universitäts-Kinderklinik, Köln, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 160—168 (1961)

Aus dem Hygiene-Institut der Stadt und Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. K. Herzberg)

Dyspepsiecolibefunde am Hygiene-Institut Frankfurt am Main in den Jahren 1957—1960

Von

U. Polanetzki und I. Kuhlwein

(Eingegangen am 9. August 1961)

Die Frage nach der Pathogenität von Colibakterien und ihrer möglichen Beziehung zu akuten Durchfallserkrankungen von Kleinkindern wurde erstmalig 1900 von Escherich und 1905 von Moro aufgeworfen. Versuche, Colibakterien aus den Stühlen kranker und gesunder Kinder mit Hilfe biochemischer Methoden zu unterscheiden, waren erfolglos (Adam; Pipirs; Goldschmidt; Kyrki; Boivin und Mitarbeiter). Erst als 1942 und 1947 mit der Antigenanalyse von E. coli durch Kauffmann und Mitarbeiter die Möglichkeit der serologischen Differenzierung von Colibakterien gegeben war, zeigte sich, daß schon vorher als säuglingspathogen erkannte sog. „Dyspepsiecoli"-Stämme (Begriff nach Adam) zwei bestimmten Serotypen angehörten (Kauffmann). Berichte über diese ersten bei Säuglingsenteritiden nachgewiesenen Typen 0111:B4 und 055:B5 lagen bald aus fast allen Teilen der Welt vor, wenn auch ihre Häufigkeit in südlichen Ländern seltener zu sein scheint (Braun). In den folgenden Jahren wurde bei Epidemievorkommen und Einzelerkrankungen junger Kinder eine Reihe weiterer Coliserotypen isoliert, und es ist damit zu rechnen, daß sich ihre Zahl in Zukunft noch erhöht.

Die Bedeutung von Dyspepsiecoli für Erkrankungen im frühen Kindesalter muß heute, wie zahlreiche Literaturangaben beweisen, als unbestritten gelten. Als Erreger akuter Säuglingsenteritiden werden sie in 30—60% aller Fälle angesehen (Friederiszick, Polanetzki u. Eris, Köditz u. Weinert, Dehnert u. Klimm) und ihre epidemiologisch bedeutungsvolle Rolle für Anstaltsendemien wird betont (Braun; Marget; Ocklitz u. Schmidt; Moser u. Petter; Giles und Mitarbeiter; Dehnert u. Klimm u. a.).

In Anbetracht der ständig steigenden Zahl von Dyspepsiecoliuntersuchungen am Hygiene-Institut Frankfurt am Main erscheint es uns berechtigt, unsere Befunde aus den Jahren 1957—1960 mitzuteilen. Besonderes Interesse verdient dabei, daß sich die relative Häufigkeit der einzelnen Serotypen in diesen Jahren stark geändert hat. Ergänzend soll

über Beobachtungen aus zwei in unserem Raum aufgetretenen Hausendemien berichtet werden.

Auch ohne entsprechende Anforderung wird bei uns jede Stuhlprobe von Kindern bis zu 5 Jahren auf enteropathogene Coli untersucht. Diese Proben kommen zu 98% aus Kinderkliniken in Frankfurt und Mainz, deren Einzugsgebiet sich über den gesamten Rhein-Main-Raum erstreckt, sowie zu 2% von niedergelassenen Kinderärzten in Frankfurt und Umgebung.

Technik

Neben der routinemäßigen Untersuchung auf Salmonellen und Shigellen wird jeder Stuhl von Kindern unter 5 Jahren zur Erfassung enteropathogener Colistämme auf Fuchsin-Lactose-Agar nach Endo ausgesät. Nach etwa 18stündiger Bebrütung bei 37°C werden 8—10 Colikolonien einzeln mit polyvalentem Dyspepsiecoliserum im Objektträgertest geprüft, wobei jede morphologisch unterscheidbare Koloniefom mehrfach erfaßt wird. Bei negativem Ausfall wird sicherheitshalber nochmals Bakterienmaterial aus dem Rasen des ersten Sektors agglutiniert und evtl. isoliert. Die serologisch verdächtigen Kolonien werden auf je ein Schrägagarröhrchen überimpft und nach erneuter Bebrütung am nächsten Tag mit den einzelnen OB-Antiseren differenziert. Zur Zeit benutzen wir die Seren: 025:B, 026:B6, 055:B5, 086:B7, 0111:B4, 0119:B14, 0127:B8, 0128:B12. Die negative Kontrolle erfolgt mit 3,5%iger NaCl-Lösung.

In den Jahren 1957—1960 wurden insgesamt 8773 Stuhluntersuchungen auf Dyspepsiecoli durchgeführt, von denen 2470 (28,6%) positiv ausfielen. Es handelte sich dabei um 1953 Erstbefunde und 517 Wiederholungsbefunde.

Die positiven Ergebnisse betrafen in der Hauptsache Patienten, die mit enteritischen Erscheinungen erkrankt waren, und zwar zu 64,6% Kinder bis zum Alter von 3 Monaten, zu 27,8% Kinder im Alter von 4—12 Monaten, zu 4% Kinder im Alter zwischen 1 und 2 Jahren und zu 3,6% Kinder zwischen 2 und 5 Jahren.

Bei 129 Kindern lagen Doppelinfektionen vor, und zwar wurden 87mal zwei verschiedene Dyspepsiecolitypen, 39mal ein D.-Coli- und ein Salmonellatyp und 3mal ein D.-Coli- und ein Shigellatyp isoliert. In zwei Fällen von Dreifachinfektionen stellten wir einmal drei verschiedene D.-Colitypen und einmal zwei verschiedene D.-Coli und einen Salmonellatyp fest. Bei der Hälfte dieser Patienten können echte Mischinfektionen angenommen werden, denn die verschiedenen Keimarten waren bereits bei der ersten Untersuchung nach Erkrankungsbeginn nachweisbar. Bei den übrigen Kindern isolierten wir zunächst nur eine und nach längerem Klinikaufenthalt die andere Keimart, so daß Superinfektionen nicht ausgeschlossen werden können. Über Besonderheiten im Krankheitsverlauf durch die Zwei- und Dreifachinfektionen wurde uns nichts bekannt.

Die Anzahl der Dyspepsiecoliuntersuchungen und der positiven Befunde pro Jahr gibt die Tabelle 1 wieder.

Danach stieg die Einsendezahl zur D.-Colidiagnose von 1957—1960 um das 2½fache an. Die relative Zunahme der positiven Befunde bis 1959 betrug 4%. Ihr scheinbarer Rückgang im Jahre 1960 ist auf zahlreiche Durchuntersuchungen gesunder Kinder zurückzuführen, die im Rahmen einer ausgedehnten Krankenhausendemie zum Ausschluß latenter Träger erfolgt waren.

Tabelle 1. *Zahl der D.-Coliuntersuchungen von 1957—1960*

Jahr	Zahl der Stuhleinsendungen von Kindern bis zu 5 Jahren	Positive D.-Colibefunde	
		absolut	Prozent
1957	1473	403	27,4
1958	1541	461	29,9
1959	2213	695	31,4
1960	3546	911	25,7

Aus Tabelle 2 ist die Häufigkeit der einzelnen D.-Colitypen pro Jahr bei 1953 D.-Colipatienten zu ersehen.

Wie Braun, Le Minor und Mitarbeiter sowie Ocklitz u. Schmidt, Roschka, Hoster u. a. allgemein für den mitteleuropäischen Raum angeben, herrschten auch in unserem Einzugsgebiet die ersten als säuglingspathogen erkannten Typen 055:B5 und 0111:B4 bis 1958 vor. Seit 1959 hat ihre Zahl so rapide abgenommen, daß wir sie heute bereits zu den seltenen Typen zu rechnen haben. Dagegen ist eine geringe, aber stetige Zunahme der früher in unserem Raum seltenen Typen 026:B6 und 086:B7 zu beobachten. Für die Typen 0119:B14 und 0128:B12 ist eine gültige Aussage wegen der kleinen Zahlen und der kurzen Beobachtungszeit vorläufig nicht möglich. Unsere besondere Aufmerksamkeit gilt z. Z. dem sprunghaften Anstieg des D.-Coli 0127:B8, der seit 1959 mit mehr als der Hälfte aller positiven Befunde an der Spitze der Häufigkeit steht. Daneben unterschied er sich von den übrigen Serotypen durch größere Pathogenität, Kontagiosität und Therapieresistenz. Die beiden einzigen, in der Berichtszeit in unserem Raum beobachteten Krankenhausendemien waren durch den 0127:B8 verursacht und zeigten einen bemerkenswert schweren Verlauf. Über die erste dieser Endemien ist bereits von Friederiszick, Polanetzki u. Eris berichtet worden. An dieser Stelle sei nochmals ein kurzer Überblick gegeben:

Im Januar 1959 isolierten wir erstmalig aus dem Stuhl eines dyspeptischen Säuglings der Universitäts-Kinderklinik Mainz den Serotyp 0127:B8. Einige Tage später wurde der gleiche Befund vereinzelt bei Kindern der benachbarten Stationen und schließlich immer häufiger auch in fast allen übrigen Abteilungen erhoben, bis

die Infektion sogar auf die in einem anderen Gebäude untergebrachte Frühgeburtenabteilung übergriff. Es erkrankten insgesamt 192 Kinder, davon 83% im 1. Trimenon. Der klinische Verlauf war bei $^1/_3$ der Fälle schwer, bei $^1/_3$ mittelschwer und bei $^1/_3$ leicht. Die Letalität betrug 10%. Es starben vor allem untergewichtige

Tabelle 2. *Relative Häufigkeit der einzelnen D.-Colitypen von 1957—1960*

D.-Colityp	Jahr			
	1957	1958	1959	1960
055:B5	54,6%	54,1%	13,8%	3,9%
0111:B4	25,6%	32,4%	10,3%	4,9%
025:B	15,6%	7,6%	5,7%	9,8%
026:B6	2,4%	4,3%	6,3%	7,5%
086:B7	1,8%	0,9%	2,3%	3,6%
0119:B14		(0,2%)*	7,6%	7,0%
0127:B8		(0,5%)*	52,3%	60,3%
0128:B12			(1,7%)*	3,0%
Gesamtzahl der D.-Coli-Patienten (100%)	339	423	526	665

* Die D.-Colitypen 0119:B14 und 0127:B8 werden seit Juni 1958, der Typ 0128:B12 seit März 1959 diagnostiziert.

Frühgeburten und vorgeschädigte Kinder. Der Erreger verhielt sich gegen die gebräuchlichsten Antibiotica resistent, nur gegen Polymyxin B und in wenigen Fällen gegen Tetracycline war er empfindlich. Der Keim konnte bis zu 32 Tagen nach dem Erstbefund noch nachgewiesen werden. Trotz sorgfältiger prophylaktischer Maßnahmen erlosch die Endemie erst nach etwa 12 Monaten. Es muß als wahrscheinlich angenommen werden, daß der Erreger durch Pflegepersonal, unter dem wir kurzfristige, latente Ausscheider feststellen konnten, verbreitet worden ist, obgleich die betreffenden Personen vorübergehend aus dem Stationsdienst entfernt wurden.

Die zweite durch den 0127:B8 verursachte Endemie breitete sich wenig später in einem Frankfurter Kinderkrankenhaus aus.

Im Mai 1960 wurden mehrere wenige Tage alte Säuglinge mit schweren Krankheitserscheinungen von der Entbindungsstation einer benachbarten Stadt in ein Frankfurter Kinderkrankenhaus verlegt. In den Stühlen dieser Säuglinge lag der D.-Coli 0127:B8 fast in Reinkultur vor. Die Infektion griff im Laufe weniger Wochen auf alle Säuglingsstationen über und kann heute, nach mehr als 12 Monaten, zwar als eingedämmt, jedoch noch nicht als völlig erloschen bezeichnet werden. Bis zum Jahresende 1960 erkrankten insgesamt 103 Kinder. Der Erreger war bis zu 29 Tagen nach dem Erstbefund nachweisbar. Die Mehrzahl der betroffenen Kinder war nicht älter als 3 Monate, etwa die Hälfte jünger als 3 Wochen. Die schwersten klinischen

Verlaufsformen wurden bei Frühgeborenen und vorgeschädigten Patienten beobachtet. Das Krankheitsbild setzte meist akut mit Erbrechen, zahlreichen Durchfällen und Temperaturen bis 39°C ein. Es folgten Meteorismus, Gewichtsverlust sowie in schweren Fällen septische Temperaturen und Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt bis zur Toxikose. Als Komplikationen traten bei einigen Kindern Otitiden und Pneumonien auf. Die Letalität betrug etwa 10%. Die in zwei Fällen durchgeführten Autopsien ergaben starke Blähung und Hyperämie von Dünn- und Dickdarm, ausgedehnte Bronchitis und Bronchiolitis bis zur konfluierenden Pneumonie und Subarachnoidalblutungen. Aus Lunge, Leber, Milz, Herzblut und Darm isolierten wir in beiden Fällen den D.-Coli 0127:B8 in Reinkultur.

Das durchschnittlich schwere Krankheitsbild hatte auch hier seine Ursache in Therapieschwierigkeiten. Im Antibiogramm und in vivo verhielt sich der Erreger gegen alle gebräuchlichen Antibiotica mit Ausnahme des Polymyxin B resistent. Im späteren Verlauf der Endemie, nach etwa 4 Monaten, sprachen einige Stämme auch auf Tetracycline an, und es ist bemerkenswert, daß die Kinder mit dem empfindlicheren Keim wesentlich leichter erkrankten. Ob diesen Fällen eine zweite Infektionsquelle zugrunde lag, ließ sich leider nicht feststellen. Trotz umfangreicher epidemiologischer Nachforschungen blieb die Infektionsquelle dieser Hausendemie unbekannt. Die Vermutung, daß symptomlose Keimträger für die Verbreitung der Infektion eine Rolle spielten, konnten wir ebenfalls nicht bestätigen. Im Verlauf der Endemie durchgeführte bakteriologische Kontrolluntersuchungen von Pflegepersonal, Wäsche und Säuglingsnahrung blieben negativ[1].

Zu unseren Befunden muß abschließend bemerkt werden, daß der prozentuale Anstieg des D.-Coli 0127:B8 keineswegs durch die hohen Zahlen der erwähnten Hausendemien vorgetäuscht wird. Auch bei Abzug aller Endemiebefunde wurde er 1959 bei 15,59% und 1960 sogar bei 44,82% aller positiven Patienten nachgewiesen und war damit in beiden Jahren der häufigste Serotyp. Nachdem auch in den ersten Monaten des Jahres 1961 kein Rückgang der 0127:B8-Befunde erfolgte, ist damit zu rechnen, daß dieser D.-Colityp in unserem Bereich zunächst weiterhin im Mittelpunkt unserer Untersuchungsarbeit stehen wird.

Diskussion

Die Pathogenität verschiedener serologischer Coligruppen für Säuglinge und Kleinkinder ist heute hinreichend bekannt und durch zahlreiche Literatur belegt. Dies gilt vor allem für die „ältesten" Typen 0111:B4, 055:B5, 026:B6 und 086:B7. Als mögliche Erreger epidemischer und sporadischer Säuglingsdyspepsien müssen ferner die D.-Coli 0119:B14 (Smith; Hugh-Jones u. Ross) und 0128:B12 (Taylor u. Charter) angesehen werden, wenn auch wegen ihrer relativen Seltenheit bisher größere Erfahrungen nicht gesammelt wurden. Noch ungeklärt ist, nicht zuletzt wegen der Irrtumsmöglichkeit bei seiner Diagnostizierung, die epidemiologische Bedeutung des 025:B (Braun), wenngleich auch dieser Typ aus Enteritisvorkommen isoliert wurde (Ocklitz u.

[1] Herrn Dr. H. Becker, Frankfurt am Main, danken wir für seine Unterstützung bei der Überlassung der Krankengeschichten.

Schmidt; Hoster). Der D.-Coli 0127:B8 ist erstmalig 1955 in den USA von Ewing, Tanner u. Tatum nachgewiesen worden und war bis 1957 ausschließlich in Amerika als Erreger schwerer Säuglingsenteritisepidemien bekannt (Whitaker und Mitarbeiter; Stulberg). Aus Deutschland lagen zunächst keine Befunde vor. Kotikas konnte 1957 diesen Serotyp trotz ausgedehnter Untersuchungen an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen nicht feststellen. Dehnert u. Klimm, Heidelberg, fanden ebenso wie wir den Keim bis 1959 nur vereinzelt bei akuten Dyspepsien.

Die erste durch den 0127:B8 in Deutschland verursachte Hausendemie Anfang 1959 wurde von Friederiszick, Polanetzki u. Eris beschrieben. Eine zweite beobachteten Dehnert u. Klimm im Winter 1959/60. Auch diese Autoren weisen darauf hin, daß bei sporadischen und endemischen Erkrankungen durch den 0127:B8 der klinische Verlauf gegenüber anderen D.-Coliinfektionen bedeutend schwerer ist und betonen besonders die überhöhte Sterblichkeit (11%, bei Kindern im ersten Trimenon sogar 15% gegenüber 6—8% bei den übrigen D.-Colitypen) sowie die Erfolglosigkeit aller therapeutischen Bemühungen.

Autoptische Befunde bei 0127:B8-Infektionen sind kürzlich von Bässler, Friederiszick u. Meyer bekanntgegeben worden. Die Autoren fanden bei allen pathologisch-anatomischen Untersuchungen schwere hämorrhagische und nekrotisierende Enteritiden mit Geschwürbildungen. Als Komplikationen wurden Durchwanderungsperitonitis und Colonperforation beobachtet. Während bei Säuglingen bis zum Alter von 3 Wochen der gesamte Verdauungstrakt von Oesophagus bis Rectum befallen war, blieben die Veränderungen bei älteren Kindern auf Dünndarm und Colonabschnitte beschränkt. Während der von uns berichteten 0127:B8-Hausendemie in Frankfurt am Main kamen zwei Todesfälle zur Sektion. Es scheint uns von besonderem Interesse, daß bei beiden Fällen neben den schweren Darmerscheinungen ausgedehnte Bronchiolitiden bis zur konfluierenden Pneumonie festgestellt wurden. Klinische Anzeichen einer Pneumonie lagen neben den üblichen dyspeptischen Erscheinungen auch bei mehreren schwer erkrankten, jedoch überlebenden Säuglingen vor. (Bei Infektionen mit anderen D.-Colitypen sind gleichzeitige Entzündungen des Respirationstrakts mit Rachenkatarrhen, Pharyngitiden, Bronchitiden und Pneumonien von Olitzki, Hoster, Braun, Moser und Mitarbeiter, Fleischhauer u. Loeschke u. a. beobachtet worden. Bei Sektionsfällen wurden Pneumonien mit Isolierung des 0111:B4 von Bray und Taylor und Mitarbeiter sowie von Krepler u. Zischka nachgewiesen.)

Die Entstehung von Anstaltsendemien durch D.-Colibakterien scheint auf vielfache Weise möglich zu sein. Nach Dehnert u. Klimm erfolgt die Verbreitung der Keime in erster Linie durch Schmierinfektion und auf aerogenem Wege. Nahrungsmittelintoxikationen durch D.-Coli sind

von Winkle u. Rohde sowie von Koreckaja und Mitarbeiter beschrieben. Daß symptomlose Keimträger ebenfalls eine wichtige Rolle spielen, ist bekannt (Dehnert u. Klimm). Für die Hausendemie an der Kinderklinik Mainz muß mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Infektion durch latente Ausscheider weitergetragen wurde. Möglicherweise spielen sie, da alle anderen epidemiologischen Nachforschungen erfolglos waren, auch bei der Anstaltsdyspepsie in Frankfurt eine Rolle, obwohl hier alle Durchuntersuchungen des Klinikpersonals negativ ausfielen. Nach Marget gelingt der Nachweis von D.-Coli nur in seltenen Fällen, wenn ihre Zahl unter 10%, gemessen an der Gesamtkeimmenge des Stuhls, liegt.

Zu unseren Beobachtungen aus den letzten 4 Jahren sei *zusammenfassend* festgestellt, daß in unserem Einzugsbereich zwar der D.-Coli 0127:B8 die größte Bedeutung erlangt hat, daß aber auch alle übrigen von uns diagnostizierten Serotypen häufig als alleinige Erreger schwerer dyspeptischer Erkrankungen junger Kinder angesehen werden mußten. Unsere Befunde bestätigen die Beobachtungen anderer Autoren, daß Säuglinge bis zu einem Jahre besonders gefährdet sind. Wenn auch D.-Colibefunde daneben bei leicht erkrankten oder klinisch gesunden (vor allem älteren) Kindern erhoben wurden, scheint es uns trotzdem richtig, allen D.-Coliinfektionen ohne Berücksichtigung des Serotyps die gleiche Aufmerksamkeit zuzuwenden, wie sie für die einzelnen Typen aus der Salmonellagruppe selbstverständlich geworden ist.

Es gilt, in den Kliniken besonders auf die Expositionsprophylaxe zu achten. Neu aufgenommene Kinder sollten routinemäßig auf D.-Coli untersucht und dyspeptische Patienten mit positivem Befund sowie nach Möglichkeit auch symptomlose Ausscheider isoliert werden. Die Notwendigkeit, die letzteren zu erfassen, rechtfertigt unsere Methode, auch ohne entsprechende Anforderung sämtliche Stühle von Kindern bis zu 5 Jahren auf D.-Coli zu testen. Weiterhin ist eine regelmäßige Kontrolle des Milchküchen- und Pflegepersonals zu empfehlen. Bakteriologisch gesicherte Ausscheider sollten, wie auch Dehnert u. Klimm angeben, von den Säuglingsstationen entfernt werden, bis eine dreimalige negative Kontrolle vorliegt.

Zusammenfassung

In den Jahren 1957—1960 wurden am Hygiene-Institut Frankfurt am Main 8773 Stuhluntersuchungen auf D.-Colibakterien durchgeführt, von denen 2470, das sind 28,60%, positiv waren. Die Häufigkeit der einzelnen Typen wird aufgezeigt. Besonders auffallend ist dabei der Rückgang der D.-Coli 0111:B4 und 055:B5 und der sprunghafte Anstieg des Typs 0127:B8, auf dessen klinische Bedeutung besonders hingewiesen wird. Ergänzend wird über zwei 0127:B8-Krankenhausendemien berichtet.

Literatur

Adam, A.: Über die Biologie der Dyspepsiecoli und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und Intoxikation. Jb. Kinderheilk. **101**, 295—314 (1923).

Bässler, R., F. K. Friederiszick u. C. Meyer: Zur Pathologie und Klinik der hämorrhagischen und nekrotisierenden Säuglingsenteritis durch Escherichia coli 0127:B8. Z. Kinderheilk. **85**, 343—357 (1961).

Boivin, A., L. Corre et Y. Lehoult: Recherches sur les antigènes des colibacilles: généralités et étude particulière des antigènes somatiques des colibacilles. Rev. Immunol. (Paris) **7**, 97—123 (1942).

Braun, O. H.: Die Epidemiologie der Säuglingsenteritis, S. 81—169 aus „Säuglingsenteritis", hrsg. von A. Adam. Stuttgart: Thieme 1956.

Bray, J.: Isolation of antigenically homogenous strains of Bact. coli neapolitanum from summer diarrhea of infants. J. Path. Bact. **47**, 239—247 (1945).

Dehnert, J., u. E. Klimm: Heimepidemie durch Dyspepsiecoli 0127:B8. Mschr. Kinderheilk. **108**, 521—524 (1960).

Escherich, Th.: Epidemisch auftretende Brechdurchfälle in Säuglingsspitälern. Jb. Kinderheilk. **2**, 1—37 (1900).

Ewing, W. H., K. E. Tanner and H. W. Tatum: A new serotype of E. coli associated with infantile diarrhea. Publ. Hlth Rep. (Wash.) **70**, 107—113 (1955).

Fleischhauer, G., u. A. Loeschke: Zur Ätiologie der Anstaltsdyspepsie. Ann. Paediat. Fenn. **3**, 371—383 (1957).

Friederiszick, F. K., U. Polanetzki u. E. Eris: Säuglingsenteritis, hervorgerufen durch E. coli 0127:B8. Med. Klin. **54**, 1541—1543 (1959).

Giles, C., and G. Sangster: An outbreak of infantile gastroenteritis in Aberdeen. The association of a special type of B. coli with the infection. J. Hyg. (Lond.) **46**, 1—9 (1948).

Goldschmidt, R.: Untersuchungen zur Ätiologie der Durchfallserkrankungen des Säuglings. Jb. Kinderheilk. **139**, 318—358 (1933).

Hoster, D.: Weitere Beobachtungen über das Vorkommen serologisch abgrenzbarer Coligruppen bei akuten Ernährungsstörungen des Säuglings. Arch. Kinderheilk. **149**, 42—55 (1954).

Hugh-Jones, K., and G. J. M. Ross: Epidemics of gastroenteritis associated with Esch. coli 0119 infection. Arch. Dis. Child. **33**, 543—551 (1958).

Kauffmann, F.: Enterobacteriaceae. Kopenhagen: Munksgaard 1951.

Köditz, H., u. A. Weinert: Zur Schnelldiagnose pathogener Colikeime mittels fluoreszierender Antikörper. Kinderärztl. Prax. **28**, 513—520 (1960).

Koreckaja, L. S., u. A. N. Kovalewskaja: Über eine durch Escherichia coli vom Serotyp 026:B6 hervorgerufene Nahrungsmittelintoxikation. Z. Mikrobiol. (Mork.) **4**, 58 (1958); ref. n. Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. **170**, 267 (1959).

Kotikas, A.: Über das Vorkommen der neuen E. coli-Typen 0127:B8 und 0128:B12 bei der Säuglingsenteritis in Deutschland. Z. Kinderheilk. **79**, 49—54 (1957).

Krepler, P., u. W. Zischka: Zur Frage der ätiologischen Bedeutung des Bacterium coli 0111:B4 bei Säuglingsenteritiden. Öst. Z. Kinderheilk. **7**, 89—119 (1952).

Kyrki, R.: Studien über Bakterien der Coligruppe bei der akuten Dyspepsie und Intoxikation im Säuglingsalter. Acta. Soc. Med. „Duodecim" **19**, 1—65 (1936).

Marget, W.: Über die Bedeutung pathogener Keime der Escherichia-Gruppe für die Entstehung sporadischer und endemischer Säuglingsenteritis. Mschr. Kinderheilk. **101**, 113—115 (1953).

Le Minor, S., L. Le Minor, P. Nicolle et R. Buttiaux: Etude sur les Escherichia coli isolés au cours des gastro-entérites infantiles. Ann. Inst. Pasteur Lille **86**, 204—226 (1954).

Moro, E.: Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings. Jb. Kinderheilk. **61**, 687—734 u. 870—899 (1905).

Moser, L., u. K. Petter: Ein Beitrag zur Frage der Colidyspepsie. Mschr. Kinderheilk. **102**, 201—205 (1954).

Ocklitz, H. W., u. E. F. Schmidt: Die Bedeutung pathogener Colistämme (Dyspepsiecoli) für die akuten Durchfallserkrankungen des Säuglings. Arch. Kinderheilk. Beiheft 28 (1954).

Olitzki, A. L.: On Escherichia coli and paracoli strains from infantile enteritis in Israel. VI. Internat. Kongr. Microbiol. Rom **4**, 253—255 (1953).

Pipirs, Fril.: Die Beziehungen des Bact. coli zur Dyspepsie. Vortrag bei der Berliner Gesellschaft für Kinderheilk. am 22. 6. 1931. Klin. Wschr. **10**, 1687 (1931).

Roschka, R.: Escherichia coli-Stämme bei infantiler Enteritis in Österreich. VI. Internat. Kongr. Microbiol. Rom **4**, 228—229 (1953).

Smith, J.: The association of serological types of Bacterium coli with infantile gastroenteritis. J. Path. Bact. **65**, 503—511 (1953).

Stulberg, C. S., W. W. Zuelzer, A. C. Nolke and A. L. Thompson: Escherichia coli 0127:B8, a pathogenic strain causing infantile diarrhea. I. Epidemiology and bacteriology of a prolonged outbreak in a premature nursery. Amer. J. Dis. Child. **90**, 125—134 (1955).

Taylor, J., and R. E. Charter: Escherichia coli 0128 causing gastroenteritis of infants. J. clin. Path. **8**, 276—281 (1955).

— B. W. Powell and J. Wright: Infantile diarrhea and vomiting: a clinical and bacteriological investigation. Brit. med. J. **2**, 117—141 (1949).

Whitaker, J., R. H. Page, C. S. Stulberg and W. W. Zuelzer: Rapid identification of enteropathogenic Escherichia coli 0127:B8 by the fluorescent antibody technique. Amer. J. Dis. Child. **95**, 1—8 (1958).

Winkle, S., u. R. Rohde: Infektionsmöglichkeit bei Colidyspepsie. Münch. med. Wschr. **100**, 809—812 (1958).

Dr. Ursula Polanetzki, Frankfurt am Main, Paul-Ehrlich-Straße 40, Hygiene-Institut der Universität

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 169—176 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Zur Methodik der Blutdruckmessung bei Kindern*

Von

Ulrich Keuth

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. August 1961)

Die unblutige Messung des Blutdruckes bei Kindern, insbesondere bei jungen Kindern und Säuglingen, stößt auf zahlreiche Schwierigkeiten. Die vorwiegend *praktischen* Schwierigkeiten, besonders die Einhaltung von Basalbedingungen und die Gewinnung einwandfreier Kriterien, sind durch einige Kniffe und evtl. einige technische Ausrüstung relativ leicht zu überwinden. Schwerwiegender ist die grundsätzliche *theoretische Problematik*, wie sie auch für die Messung beim Erwachsenen besteht, nur daß wir uns dort daran gewöhnt haben, sie im allgemeinen zu übersehen.

Die Methoden

1. Technisch am einwandfreiesten ist naturgemäß die direkte *intraarterielle* Messung — beim Neugeborenen unmittelbar nach Durchtrennung der Nabelschnur mittels Drucksonde in einer Nabelarterie (u. a. Nyberg u. Westin), beim Säugling und Kind durch Punktion und elektromanometrische Messung in der Brachial- oder Femoralarterie (u. a. Robinow und Mitarbeiter). Die Methode ist jedoch — außer in der Nabelarterie — etwas unpädiatrisch. Zudem können die Werte durch direkte vegetative Reflexe oder durch Schmerz und Erregung oder umgekehrt durch nötige sedative Maßnahmen verfälscht sein. Blutige Messungen sollen uns daher hier nur hinsichtlich Eichung bzw. Erprobung von unblutigen Methoden interessieren.

2. Besonders bei Säuglingen relativ einfach in der Handhabung sind *weit peripher ansetzende* Methoden, so die Ohrpelottenmethode (Hoes) oder die Messung mit der Fingermanschette (Trumpf). Jedoch geben sie nur einen Relativwert für ein peripheres kleines Arteriengebiet, während die Blutdruckmessung doch eigentlich bestrebt ist, möglichst weit proximal zu messen. Tabelle 1, nach Ergebnissen von Kroeker u. Wood, zeigt, daß selbst bei Messung in der aortennahen Brachialis schon nicht mehr ganz einwandfrei die tatsächlichen Aortenwerte erhoben werden. Weiter haben die Methoden den Nachteil, daß nur systolische Werte gemessen werden können.

3. Die *oscillographische* Messung *aus* einer Oberarm- oder Unterschenkelmanschette heraus (v. Recklinghausen) hat während der zwanziger und dreißiger Jahre auch für die Messung bei Säuglingen und Kindern eine gewisse Rolle gespielt. Die

* Nach einem anläßlich des Pädiatrischen Kreislaufkolloquiums in Frankfurt am 27. 3. 1960 gehaltenen Vortrag.

Unsicherheit der systolischen und diastolischen Kriterien und die bei Kindern durchweg zu tief angegebenen Meßwerte haben diese Methode jedoch dann — wenigstens vorläufig — außer Kurs gesetzt.

4. Die vorläufig besten Ergebnisse — bei Vergleich mit gleichzeitiger blutiger Messung — liefert die Messung mit Oberarm- oder Beinmanschette mit *peripher* davon ansetzender Kriteriengewinnung. Das Verhältnis der dabei gemessenen Drucke (d. h. also der Manschettendrucke zum Zeitpunkt der systolischen bzw. diastolischen Kriterien) zu den tatsächlichen intraarteriellen Werten ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Die erste Faktorengruppe hängt zusammen mit der Wirkungsweise der Manschetten, die zweite Gruppe mit der Natur der Kriterien.

Tabelle 1. *Nach* KROEKER u. WOOD. *Peripherer arterieller Blutdruck in Prozent des gleichzeitig gemessenen zentralen Blutdrucks bei gesunden Erwachsenen* (blutige Messungen)

	Prozent des zentralen arteriellen Druckes	
	systolisch	diastolisch
Brachialis	109	96
Radialis	112	93
Femoralis	110	94

Zunächst die erste Gruppe:

Mechanismus und Fehler der Manschettenmethoden

1. Der Manschettendruck pflanzt sich nicht in voller Größe und Breite gegen die zu komprimierende Arterie hin fort (SAHLI). Durch *Deformierung und Polsterwirkung der Weichteile* kommt es vielmehr zur *keilförmigen Abnahme des Druckes* gegen die peripheren Bezirke und gegen die Tiefe hin. Die Spitze des Druckkeiles kann die Arterie noch erreichen, sie braucht es aber nicht. Der unter der Spitze auf der Arterie lastende Druck ist dann kleiner als der Manschettendruck (ANSCHÜTZ u. BURKERT).

Bei stärkerer Vorwölbung der Manschette nach innen wird ein Teil des Druckes schon von der Manschettenwand selbst getragen (SAHLI).

Der zum Zeitpunkt der Kriterien vorhandene Manschettendruck ist also um so höher, je dicker die Weichteile, je schmaler die Manschette, und umgekehrt.

2. Je weicher die Außenseite der Manschette, desto stärker wölbt sie sich beim Aufblasen vor, desto mehr nimmt die effektive Manschettenbreite ab. Je lockerer die Manschette sitzt, desto stärker kann sie sich innen vorwölben, ohne den entsprechenden Druck auf die Weichteile zu übertragen.

Also: Je weicher die Manschette, je lockerer ihr Sitz, desto höher wird der Blutdruck fälschlicherweise gemessen.

3. Die Arterie wird nicht *punktförmig*, sondern auf eine kürzere oder längere *Strecke* komprimiert. Diese Strecke ist enddiastolisch am längsten, während in der Systole die komprimierte Strecke kürzer oder länger oder ganz eröffnet wird (ANSCHÜTZ u. BURKERT). Es hängt somit nicht nur vom *Kompressionsdruck*, sondern auch von der *Länge der komprimierten Strecke* ab, ob die systolische Pulsspitze die komprimierte Strecke

ausreichend füllen und damit durchschlagen kann oder nicht. Bei breiter Manschette oder dünnen Weichteilen kann ein Manschettendruck, der niedriger ist als der wahre intraarterielle systolische Druck, genügen, um die Arterie auch systolisch zuverlässig zu verschließen (Ragan u. Bordley, Robinow und Mitarbeiter, Sahli). Schlanke, spitze Pulsformen mit nur kurzfristigem Maximum sind dadurch besonders untüchtig, lange Strecken zu durchschlagen (Anschütz, Bazett u. Laplace, Robinow und Mitarbeiter, Straub u. Kroetz).

Wieder liegt der kritische Manschettendruck um so tiefer, je breiter die Manschette, je dünner die Weichteile. Und umgekehrt. Er liegt ferner um so tiefer, je spitzer die Pulsform. Und umgekehrt.

4. Infolge der Formelastizität des Arterienrohres ist bereits zur Komprimierung der *leeren* Arterie ein gewisser Druck nötig. Dieser Wert mag vegetativ bedingt schwanken. Die Angaben liegen zwischen 0 und 20 mm Hg (Kirschsieper, Kylin).

5. Durch die Drosselung werden die Kreislaufverhältnisse verändert. Im physikalischen Sektor kommt es durch Änderung der Reflektionsverhältnisse intraarteriell zur sog. *Staudruckerhöhung* proximal der Manschette, sie beträgt etwa 20—30 mm Hg. Sie ist besonders ausgeprägt beim sog. peripheren Pulstyp, also mehr bei größeren Kindern und Erwachsenen, nicht so bei Säuglingen (Robinow und Mitarbeiter). Im physiologischen Sektor kommt es zu *reaktiven Veränderungen* an den Gefäßen, vor allem distal der Manschette. So z. B. die Erhöhung des diastolischen Druckes bei zu langer oder mehrmaliger Drosselung (Kosickij).

Die zweite Gruppe:

Fehler der systolischen und diastolischen Kriterien

Ein *systolisches* Kriterium distal der Manschette kann palpatorisch, auskultatorisch, sphygmographisch, rheographisch, pletysmographisch oder durch Beobachtung des Auftretens der arteriellen Rötung (flush) gewonnen werden, das *diastolische* auskultatorisch oder sphygmographisch. Der Zeitpunkt der Registrierung des Kriteriums, also die Höhe des gemessenen Wertes, ist abhängig von Empfindlichkeit der Methode, Pulsqualität, Zustand der Arterie (Anschütz u. Drube), Weichteildicke.

Vergleichsmessungen ergaben gute Übereinstimmung der systolischen Werte bei sphygmographischer, rheographischer und pletysmographischer Messung und — bei größeren Kindern und Erwachsenen — auch bei elektrischer oder normaler Auskultation (Endres und Mitarbeiter, Grabner und Mitarbeiter, Keuth, Schaffer). Bei kleineren Kindern und Säuglingen sind die Korotkofftöne meist sehr leise, sie werden zu spät registriert, der systolische Druck wird zu tief gemessen (Keuth). Bei Palpation spielt ein gewisses Pulsdekrement vom Oberarm bis zum Handgelenk eine Rolle, die systolischen Werte werden bei gleicher Manschettenbreite 6—10 mm Hg zu tief angegeben (Kylin, Robinow und Mitarbeiter, Schaffer, Sokolow u. Rosenthal). Die Flush-Werte liegen bei konstanter Manschettenbreite 10—12 mm Hg unter den anderen (Endres und Mitarbeiter, Reinhold u. Pym).

Empirische Eichung

Aus allem geht hervor, daß bei „Messung" mit irgendeiner Manschette und irgendeinem Kriterium an irgendeinem Patienten bzw. einer Altersklasse Werte, die den tatsächlichen ungestauten intraarteriellen Drucken einigermaßen ähnlich sind, *überhaupt nicht erwartet werden können.* Vielmehr sind einigermaßen brauchbare Werte nur zu erhalten nach *Eichung in Simultanmessungen* zusammen mit der direkten intraarteriellen Messung. Dabei wird — rein empirisch — festgelegt, bei welchem Oberarmumfang und welcher Art des systolischen bzw. diastolischen Kriteriums welche Manschettenbreite die besten Näherungswerte gibt. Bei festem Kriterium ist also die *Relation Manschettenbreite zu Oberarmumfang* die einzige eichbare Variable. Alle anderen genannten Faktoren gehen stillschweigend in diese empirische Manschettenwahl mit ein. Dies, obwohl diese Faktoren inkonstant sind. Es folgt, daß auch bei geeichten Methoden und genau definierten Meßbedingungen nur *Näherungswerte* zu erhalten sind, die immer mit Zurückhaltung bewertet werden müssen.

Tabelle 2. *Systolisch optimale Manschettenbreiten nach* Robinow *und Mitarbeitern*

Oberarmumfang (cm)	Manschettenbreite (cm)
7,5—10,0	4
10,0—12,5	5
12,5—15,0	7
15,0—20,0	9
über 20	12

Die *auskultatorische* Kriteriengewinnung gelingt beim Schulkind und meist auch beim Kleinkind einwandfrei. Bei noch jüngeren Kindern sind — wie bereits gesagt — die Korotkofftöne zu leise, hier ist die *Sphygmographie* überlegen. Die *Palpation* vermeidet den technischen Aufwand der Sphygmographie, aber sie ist unsicherer und kann zudem nur systolische Werte liefern.

Für alle drei Methoden liegen Vergleichsmessungen zur Bestimmung der optimalen Manschettenbreiten *vor* (Endres und Mitarbeiter, Robinow und Mitarbeiter, Woodbury und Mitarbeiter). Der systolische Druck des Neugeborenen kann mit Oberarmmanschette von 2,5 cm Breite und Radialispalpation ermittelt werden. Für Auskultation oder Sphygmographie in der Ellenbeuge sind die systolisch optimalen Manschettenbreiten in Tabelle 2 aufgeführt. Die Angaben stammen aus den Messungen von Robinow und Mitarbeitern. Abb. 1 zeigt, wie man dabei vorgegangen ist. Nebenbei ist zu sehen, daß der sog. dynamische Fehler, die vorhin beschriebene systolische Drosselung durch einen niedrigeren Manschettendruck, tatsächlich vorkommt. Der rechte Teil der Abb. 1 zeigt, daß die *diastolisch optimalen Manschettenbreiten durchweg höher liegen.* Unseres Erachtens dadurch bedingt, daß der dynamische Fehler, also der Effekt der Streckendrosselung, nur für den systolischen Druck gilt. Die in Tabelle 2 angegebenen Manschettenbreiten geben den diastolischen Druck etwas zu hoch an, auch beim Erwachsenen. Eine routinemäßige Korrektur durch Abziehen einiger mm Hg verbessert die Werte aber auch nicht zuverlässig.

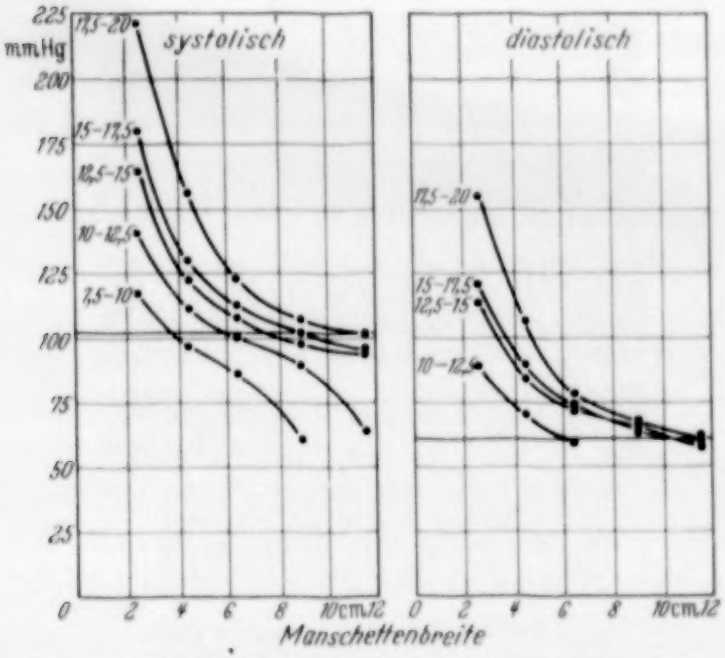


Abb. 1 (nach Robinow und Mitarbeitern). Darstellung der Beziehungen zwischen Manschettenbreite (Abszisse), Oberarmumfang (Kurven) und gemessenem „Blutdruck" (Ordinate), getrennt für „systolischen Druck" (links) und „diastolischen Druck" (rechts). Jede Kurve repräsentiert die Mittelwerte der systolischen bzw. diastolischen Werte, die bei einer Gruppe von Kindern mit gleichem Oberarmumfang gefunden wurden. Die horizontalen Linien geben den wahren systolischen bzw. diastolischen Druck wieder

Praxis der auskultatorischen Messung

Wir versuchen schon beim 1—2jährigen Kind zunächst auskultatorisch zu messen. Sind die Korotkofftöne zu leise, so gehen wir zur sphygmographischen Messung über. Beim älteren Kind gelingt die auskultatorische Messung immer. Gestaffelte Manschettenbreiten wie in Tabelle 2. Probemessung zur Prüfung der Tonzuverlässigkeit und zur Gewöhnung des Kindes. Eigentliche Messung dann 5—10 min später, bei aufgeregten Kindern erst im Schlaf, bei liegender Manschette. Kontrollmessungen nicht zu dicht nacheinander, da sonst veränderte diastolische Werte resultieren. Durch abruptes Aufblasen können auch die systolischen Werte verändert werden. Als Normwerte die Tabelle von Kirchsieper (Tabelle 3), die wir aber — wie gesagt — erst vom späteren Kleinkindesalter an etwa bestätigen können. Die systolischen Werte der jüngsten Kinder liegen zu tief, da die leisen Korotkofftöne zu spät gehört werden.

Tabelle 3. *Blutdruck, auskultatorisch bestimmt, nach* Kirchsieper

0— 3 Monate	74/51
3— 6 Monate	85/64
6— 9 Monate	86/63
9—12 Monate	89/68
1— 3 Jahre	91/63
3— 5 Jahre	95/59
5— 7 Jahre	95/58
7— 9 Jahre	97/58
9—11 Jahre	100/61
11—13 Jahre	104/66
13—14 Jahre	109/70

Praxis der sphygmographischen Messung

Wahl der Manschetten wie in Tabelle 2. Auf der Taststelle der Cubitalarterie wird ein kleiner Pulsabnehmer (wir verwenden das Infratonsystem nach Brecht u. Boucke) mit Pflaster befestigt und mit elastischer Binde angedrückt. Die Cubitalispulskurve wird auf Direktschreiber-EKG geschrieben,

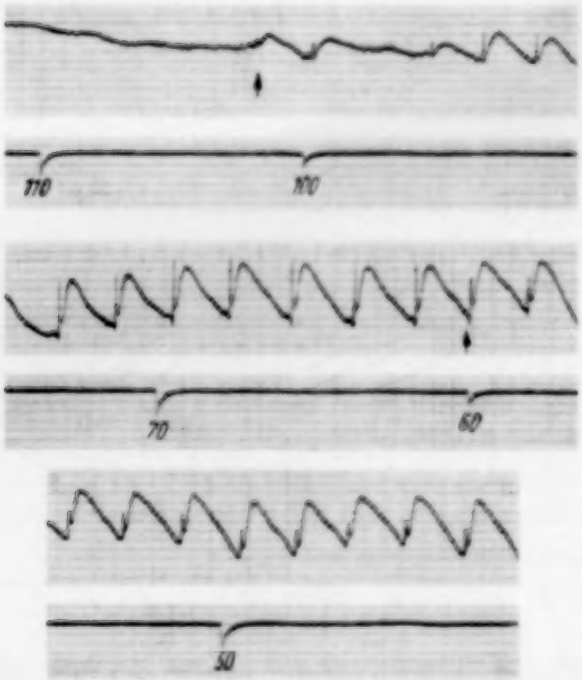


Abb. 2. Sphygmographische Blutdruckmessung bei einem 5 Jahre alten Mädchen. Abschnitte aus einem durchlaufenden Meßstreifen. Synchrone Schreibung von Cubitalispuls mit eingeblendeten Korotkofftönen und fallendem Manschettendruck. Bei 102 mm Hg erster Korotkoffton, erste Cubitaliswelle, die aus dem Plateau der kleinen Manschettenstoß-Vorwelle aufsteigt, erste negative Zacke. Bei 60 mm Hg Abbruch der Höhe der Korotkofftöne (die bei dieser Art der Registrierung als kleine Zacken bis 0 mm Hg fortbestehen), Verschwinden der negativen Zacke, Verschwinden der Manschettenstoß-Vorwelle, Normalisierung des diastolischen Abfalles der Cubitalispulskurve

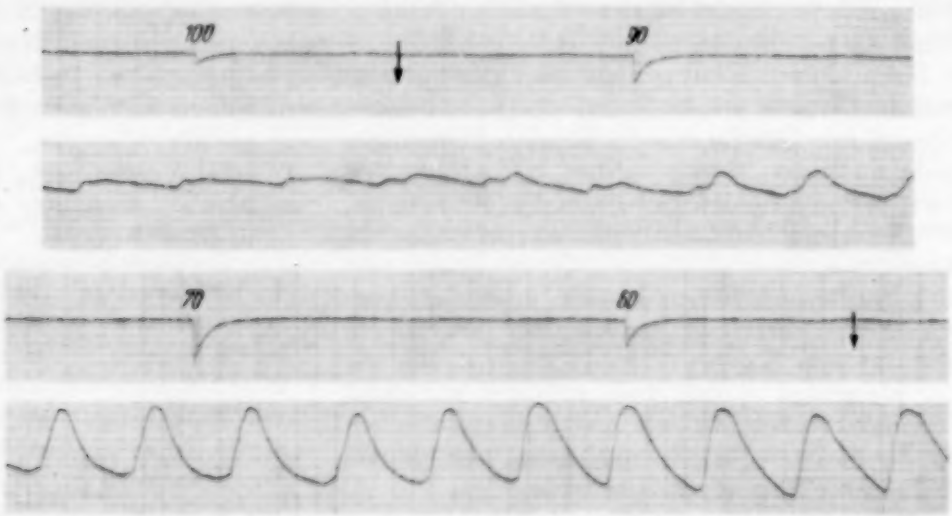


Abb. 3. Sphygmographische Blutdruckmessung bei 3 Monate altem Säugling im Schlaf. Bei 95 mm Hg Aufsteigen der ersten echten Cubitaliswelle aus dem Plateau der Manschettenstoß-Vorwelle. Bei 55 mm Hg ist die Manschettenstoß-Vorwelle verschwunden

Papiergeschwindigkeit 20—50 mm/sec. Der Manschettendruck wird von 10 zu 10 mm Hg synchron mit der Pulskurve auf dem EKG-Streifen markiert. Entweder durch ein spezielles Gerät, bei dem die fallende Quecksilbersäule Stromstöße auslöst. Oder per Markierungstaste des

EKG-Gerätes durch den Untersucher. Manschette und Pulsabnehmer bleiben liegen, bis das Kind mindestens 15 min lang ruhig gelegen hat, oder bis es seit mindestens 15 min schläft. Dann vorsichtiges Aufblasen

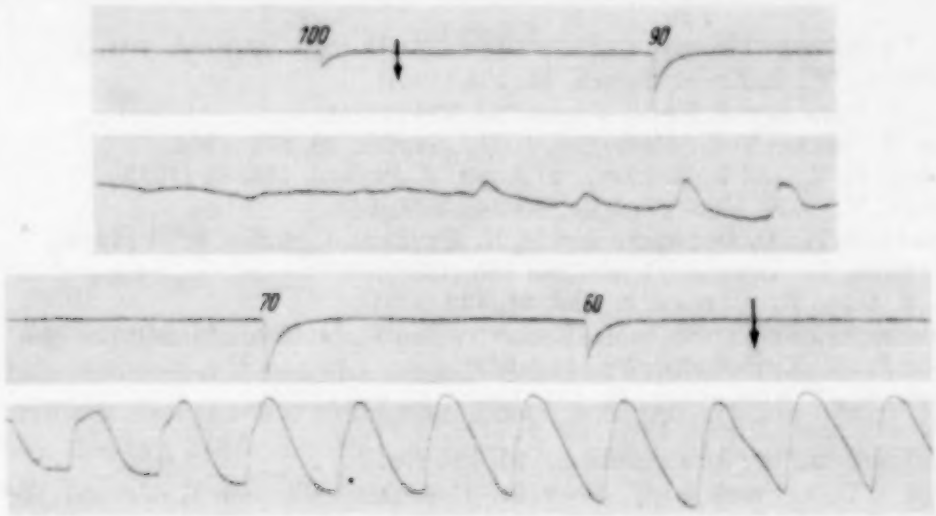


Abb. 4. Sphygmographische Blutdruckmessung bei 3 Monate altem Säugling im Schlaf. Bei 97 mm Hg erste echte Welle. Bei 56 mm Hg ist die konkave Abflachung des diastolischen Pulswellenabschnittes verschwunden

und Pulsschreibung bei fallendem Druck, Fallgeschwindigkeit etwa 10 mm Hg in 2—3 sec; 1—2 Kontrollmessungen.

Als *systolisch-diastolische Kriterienpaare* haben sich uns bewährt: Auftreten bzw. Verschwinden der negativen Zacke (Erlanger; Frank u. Wezler), die durch den Wasserstrahlpumpeneffekt distal vom komprimierten Arteriensegment entsteht (Pauschinger und Mitarbeiter). Bei kleinen Kindern und Säuglingen ist die negative Zacke jedoch oft schlecht oder gar nicht ausgeprägt. Wir halten uns dann an andere Formveränderungen des Sphygmogramms, die, wie Abb. 2 zeigt, und wie zwei frühere Arbeiten (Keuth) und zahlreiche Kontrollen ergeben haben, fast immer zuverlässig synchron mit Auftreten und Schwinden der negativen Zacke und auch der Korotkofftöne liegen. Das sind: Aufsteigen der ersten echten Welle aus dem Plateau der Manschettenstoß-Vorwelle bzw. Verschwinden der Manschettenstoß-Vorwelle (Abb. 3), oder Auftreten der ersten echten Welle bzw. Verschwinden der Abflachung des diastolischen Pulswellenabschnittes (Abb. 4).

Tabelle 4. *Blutdruck, sphygmographisch bestimmt unter Grundumsatzbedingungen*

2 Monate	97/56
6 Monate	97/56
1 Jahr	96/56
2 Jahre	96/55
3 Jahre	95/54
4 Jahre	95/53
5 Jahre	96/54
6 Jahre	99/57
7 Jahre	101/60
8 Jahre	103/62
9 Jahre	105/64
10 Jahre	107/66
11 Jahre	109/68
12 Jahre	110/71
13 Jahre	112/73

Schwankungsbreite ± 15—20 mm Hg

Unsere (unter Grundumsatzbedingungen gefundenen) Normwerte gibt Tabelle 4 wieder. Für die älteren Kleinkinder und die Schulkinder besteht Übereinstimmung mit unseren auskultatorisch bestimmten Werten.

Literatur

Anschütz, F.: Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 344 (1954).
— u. E. Burkert: Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 335 (1954).
— u. H. Drube: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **20**, 278 (1954).
Bazett, H. C., and L. B. Laplace: Amer. J. Physiol. **103**, 48 (1933).
Brecht, K., u. H. Boucke: Klin. Wschr. **1953**, 668.
Endres, R. K., D. Goldring and M. R. Behrer: J. Pediat. **52**, 1 (1958).
Erlanger, J.: Amer. J. Physiol. **45**, 565 (1918).
Frank, O., u. K. Wezler: Z. Biol. **91**, 439 (1931).
Grabner, G., F. Kaindl u. J. Pärtan: Wien. Z. inn. Med. **34**, 346 (1953).
Hoen, E.: Z. Kinderheilk. **70**, 441 (1952).
Keuth, U.: Z. Kinderheilk. **76**, 107 (1955); **77**, 443 (1955).
— Münch. med. Wschr. **1957**, 723 u. 777.
Kirschsieper, H.: Z. Kinderheilk. **74**, 158 (1953).
— zit. n. U. Köttgen u. W. Bolt in: Biol. Daten für den Kinderarzt. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
Kosickij, G. I.: Kongr.-Zbl. ges. inn. Med. **139**, 310 (1952).
Kroeker, E. J., and E. H. Wood: Circulat. Res. **3**, 623 (1955).
Kylin, E.: Der Blutdruck des Menschen. Dresden: 1937.
Nyberg, R., and B. Westin: Acta paediat. (Uppsala) **47**, 357 (1958).
Pauschinger, P., K. Barbey u. K. Brecht: Klin. Wschr. **1958**, 915.
Ragan, C., and J. Bordley: Bull. Johns Hopk. Hosp. **69**, 504 (1941).
Recklinghausen, H. v.: Blutdruckmessung und Kreislauf in den Arterien des Menschen. Dresden: 1940.
Reinhold, J., and M. Pym: Arch. Dis. Childh. **30**, 127 (1955).
Robinow, M., W. F. Hamilton, R. A. Woodbury and P. P. Volpitto: Amer. J. Dis. Child. **58**, 102 (1939).
Sahli, H.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **24**, 73 (1923).
Schaffer, A. I.: Amer. J. Dis. Childr. **89**, 204 (1955).
Sokolow, A., u. A. Rosenthal: Z. Kinderheilk. **46**, 554 (1928).
Straub, H., u. C. Kroetz: Langenbecks Arch. klin. Med. **149**, 230 (1925).
Trumpp, J.: Jb. Kinderheilk. **63**, 43 (1906).
Woodbury, R. A., M. Robinow a. o.: Amer. J. Physiol. **122**, 472 (1938).

Dr. U. Keuth, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 177—183 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Zum Ablauf der Herzkontraktion im Kindesalter*

Von

Ulrich Keuth

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. August 1961)

Anhaltspunkte und Daten über den Verlauf der Herzkontraktion im Kindesalter sind durch die verschiedensten Untersuchungsverfahren zu gewinnen. Ich möchte mich hier jedoch beschränken auf eigene Ergebnisse, die mit Hilfe der Bestimmung der *systolischen Herzaktionsphasen*

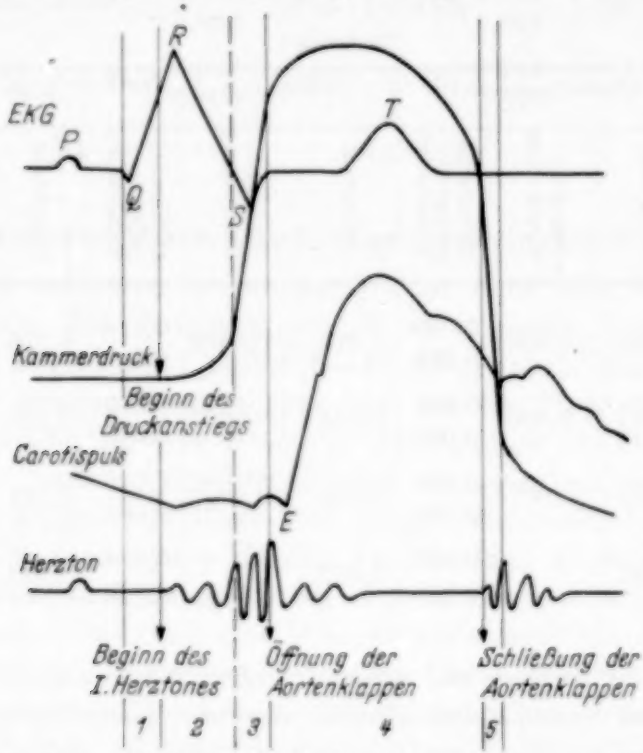


Abb. 1 (nach Hensler). *1* elektromechanische Latenz Cerletti u. Weissel = elektropressorische Latenz Schütz, *2* eigentliche Umformungsphase Holldack = Phase des langsamen Druckanstiegs Laszt u. Müller, *1* u. *2* = Umformungszeit Holldack = elektropressorische Latenz Cerletti u. Weissel = elektroisometrische Latenz Schütz, *3* Druckanstiegszeit Holldack = Phase des schnellen Druckanstiegs Laszt u. Müller, *2* u. *3* = Anspannungszeit Schütz, *1* u. *2* u. *3* = Anspannungszeit Blumberger u. Holldack (abzüglich *5* bei Messung an der Carotispulskurve), *4* Austreibungszeit, *5* Weg Aortenklappe—Carotis-Abnahmestelle („Pulswellengeschwindigkeit")

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft. — Nach einem anläßlich des Pädiatrischen Kreislaufkolloquiums in Frankfurt a. M. am 27. 3. 1960 gehaltenen Vortrag.

des linken Ventrikels nach Schultz, Blumberger und Holldack gewonnen wurden.

Bekanntlich werden die Werte durch synchrone Schreibung von EKG, Carotispuls und Phonokardiogramm (hohe Abstimmung) bestimmt. Wir untersuchten 84 Kinder von 6 Monaten bis 15 Jahren und schrieben bei allen Kindern noch den Femoralispuls und den Blutdruck mit, um gleichzeitig die *Kreislaufgrößen* nach Wezler u. Böger bestimmen zu können. Alle Messungen erfolgten unter strengen Grundumsatzbedingungen.

Abb. 1 soll eventuellen Nomenklatur-Mißverständnissen begegnen. Wir folgen aus praktischen Gründen der Nomenklatur von Holldack.

Normwerte der Herzaktionsphasen

Tabelle 1 aus einer früheren Publikation zeigt unsere Werte der Umformungs-, Druckanstiegs- und Austreibungszeit, geordnet nach Frequenzstufen. Angegeben sind Mittelwert, Abweichung und gemessene äußerste Einzelwerte. Es ist zu sehen, daß alle drei Größen frequenz-

Tabelle 1

Frequenz	Fälle	Umformungszeit			Druckanstiegszeit			Austreibungszeit		
		Mittelwert	Standardabweichung	Gemessene äußerste Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung	Gemessene äußerste Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung	Gemessene äußerste Einzelwerte
60— 80	24	0,054	±0,0065	0,038 0,063	0,028	±0,0106	0,014 0,045	0,295	±0,0110	0,275 0,313
80—100	34	0,048	±0,0061	0,037 0,060	0,024	±0,0071	0,013 0,040	0,266	±0,0151	0,230 0,308
100—120	21	0,048	±0,0075	0,033 0,060	0,024	±0,0052	0,015 0,032	0,241	±0,0150	0,206 0,265
über 120	5	0,042		0,030 0,052	0,022		0,014 0,029	0,209		0,200 0,218

abhängig sind, sie *nehmen mit steigender Herzfrequenz ab*. Die Frequenzabhängigkeit ist verschieden stark, worüber noch zu sprechen sein wird.

Tabelle 2 zeigt die Werte geordnet nach Altersgruppen. Hinzugefügt sind die Erwachsenenwerte nach Holldack. Alle Werte *nehmen mit dem Alter zu*. Die älteste Kindergruppe stimmt praktisch überein mit den Erwachsenenwerten. Dies Verhalten ist im wesentlichen frequenzbedingt. Ebenfalls frequenzbedingt ist das Abweichen unserer alterbezogenen Werte gegenüber denen einiger anderer Untersucher (Hockerts; Jacobi u. Kirchhoff; Ziehme). Wir haben unter strengen Grundumsatzbedin-

gungen gearbeitet, auch weil diese am ehesten zu reproduzieren sind. Wir sind dabei zu durchschnittlichen Herzfrequenzen gekommen, die gegenüber anderen Untersuchungsreihen deutlich tiefer liegen.

Tabelle 2

Alter (Jahre)	Fälle	Durchschnittliche Frequenz	Umformungszeit			Druckanstiegszeit			Austreibungszeit		
			Mittelwert	Standardabweichung	Gemessene äußerste Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung	Gemessene äußerste Einzelwerte	Mittelwert	Standardabweichung	Gemessene äußerste Einzelwerte
0—3	28	106	0,046	±0,0067	0,030 0,060	0,025	±0,0066	0,014 0,040	0,240	±0,0235	0,200 0,292
3—6	19	95	0,050	±0,0054	0,038 0,057	0,023	±0,0057	0,013 0,036	0,260	±0,0140	0,230 0,280
6—10	20	77	0,050	±0,0078	0,037 0,060	0,025	±0,0093	0,013 0,043	0,281	±0,0222	0,230 0,308
10—15	17	72	0,055	±0,0069	0,038 0,063	0,027	±0,0101	0,014 0,045	0,290	±0,0158	0,265 0,313
Erwachsene			0,04—0,07			0,02—0,05			0,20—0,31		

Besondere Alters- und Frequenzabhängigkeit

In Tabelle 2 *besonders herauszugreifen* ist noch das Verhalten der Druckanstiegszeit. Die *Druckanstiegszeit der jüngsten Gruppe* ist mit 0,025 sec nicht kürzer als die der 6—10 Jahre alten Kinder, obwohl ein erheblicher Frequenzunterschied von 106 zu 77 besteht und aus Tabelle 1 hervorgeht, daß die Frequenzabhängigkeit der Druckanstiegszeit deutlich ist. Anders ausgedrückt heißt das aber doch wohl: Bei gleicher Frequenz haben Säuglinge und junge Kleinkinder eher längere Druckanstiegszeiten als ältere Kinder. In derselben Altersgruppe finden wir ferner besonders auffällig die vorwiegend frequenzbetonte Arbeitsweise des Herzens (Graser), eine hohe Grundumsatz-Minutenvolumen-Relation (Keuth u. Peusquens), ein niedriges Minuten-Hämoglobin (Betke), eine niedrige Herzarbeit und -leistung pro Gramm Myokard des linken Ventrikels (Keuth u. Peusquens), schließlich strukturelle Besonderheiten der großen Gefäße (Meyer) mit hohem Elastizitätsmodul (Graser; Keuth u. Peusquens). Bisher hielten wir die relativ lange Druckanstiegszeit der jüngsten Kinder für den Ausdruck einer physiologischen relativen Insuffizienz dieser Altersgruppe, und die übrigen eben genannten Besonderheiten des Kreislaufes für den Ausdruck einer sinnvollen Einstellung auf diese primär geringe Herzkraft. Wir möchten aber bis auf weiteres doch etwas vorsichtiger in der Deutung

sein. Die relativ lange Druckanstiegszeit des Säuglings und jungen Kleinkindes wäre erst noch in Kontrolluntersuchungsreihen zu sichern. Die anderen genannten Befunde sind zwar gesichert. Die zusammenfassende Deutung und Stellungnahme zu einem evtl. kardialen primum movens wird aber erst möglich sein, wenn mehr Daten auch aus physiologischen

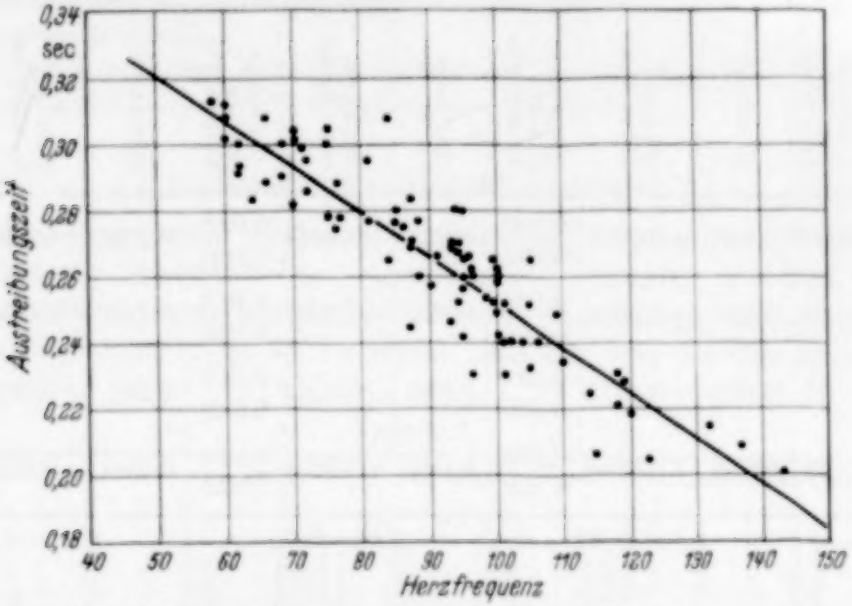


Abb. 2. Darstellung der besonders engen Frequenzabhängigkeit der Austreibungszeit. Eingetragen sind die Einzelwerte unserer Kinder aus Tabelle 1 bzw. 2. Die Mittelwertkurve folgt der Funktion: Austreibungszeit = 0,388—0,00136 · Frequenz

und pathologischen Belastungs- und Extremsituationen dieser Altersgruppe bekannt sind.

Im Gegensatz zu Umformungs- und Druckanstiegszeit ist die *Frequenzabhängigkeit der Austreibungszeit besonders eng*, wie Abb. 2 aus der genannten früheren Publikation zeigt. Wir errechneten dafür die Funktion: Austreibungszeit $= 0{,}388 - 0{,}00136 \times$ Frequenz, die sehr gut übereinstimmt mit einer von Penati u. Simeoni bei Erwachsenen bestimmten Funktion. *Wie ist diese* im Vergleich zu den anderen Größen besonders *enge Frequenzbindung zu erklären?*

Die *Umformungszeit* ist neben der Frequenz vor allem vom diastolischen Füllungsdruck abhängig. In einer Untersuchungsreihe gesunder Kinder ist ein in allen Frequenz- und Altersstufen etwa konstanter Füllungsdruck anzunehmen. Die Umformungszeit ändert sich in unserer Untersuchungsreihe also nur im Gefolge der Frequenz, das heißt aber: relativ wenig.

Ähnlich ist es mit der *Druckanstiegszeit*. Sie verlängert sich nicht nur mit fallender Frequenz bzw. zunehmendem Alter, sondern vor allem auch mit zunehmendem diastolischem Druck. Bei gesunden Kindern ist

jedoch der Anstieg des diastolischen Druckes mit zunehmendem Alter nur gering (KEUTH u. PEUSQUENS). Das heißt, stärker ausgeprägte Alters- und damit Frequenzveränderungen der Druckanstiegszeit sind in unserer Reihe nicht zu erwarten. Hinzu kommt der bereits besprochene umgekehrte Alterseffekt, nämlich die relative Verlängerung bei Säug-

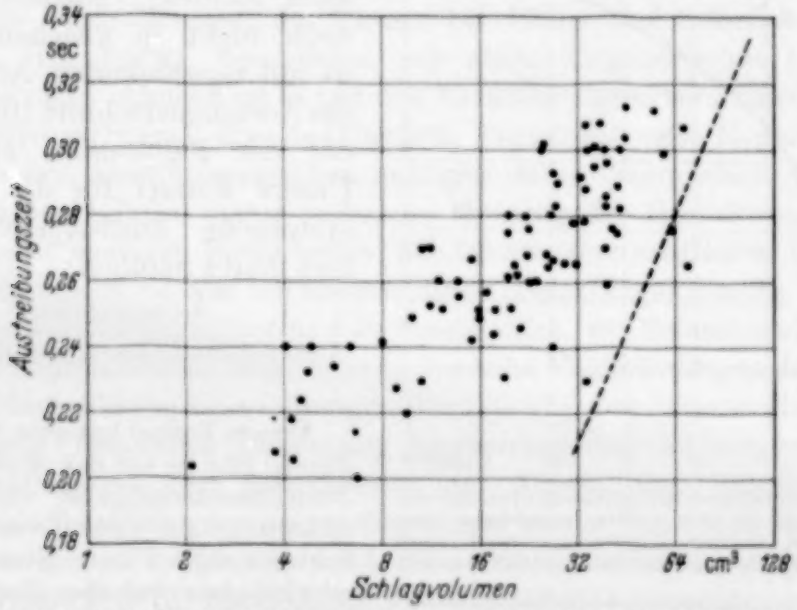


Abb. 3. Abhängigkeit der Austreibungszeit vom Schlagvolumen. Die Punkte stellen die Einzelwerte unserer Kinder dar. Die gestrichelte Linie folgt der von GOBBATO u. MEDA bei Erwachsenen gefundenen Funktion

lingen und jungen Kleinkindern, wodurch die Werte noch zusätzlich nivelliert werden.

Bei der *Austreibungszeit* dagegen verhalten sich die Dinge anders. Unbeschadet der Frequenzabhängigkeit läßt sich noch eine direkte Abhängigkeit der Austreibungszeit vom Schlagvolumen nachweisen (GOBBATO u. MEDA). Je größer das Schlagvolumen, desto länger die Austreibungszeit. Dies läßt sich nicht nur an Kindern verschiedenen Alters und damit verschiedener Größe des Schlagvolumens zeigen (KEUTH), sondern auch an Erwachsenen (GOBBATO u. MEDA). (Wobei nebenbei interessant ist, daß Kinder- und Erwachsenenfunktionskurve — s. Abb. 3 — sich nicht decken.) In der kindlichen Untersuchungsreihe ebenso wie bei Erwachsenen unter Ruhebedingungen besteht nun praktisch immer eine Koppelung von Frequenz und Schlagvolumen derart, daß sich ihre Auswirkungen auf die Austreibungszeit summieren.

Stromstärke und Ausflußgeschwindigkeit

Wie eben bereits gesagt, folgt die Austreibungszeit dem Schlagvolumen. Jedoch ist der Quotient Schlagvolumen durch Austreibungszeit, das ist aber die *Stromstärke* in der Aorta ascendens, nicht konstant,

sondern steigt unter Ruhebedingungen mit zunehmendem Alter bzw. Schlagvolumen bzw. abnehmender Frequenz (Abb. 4).

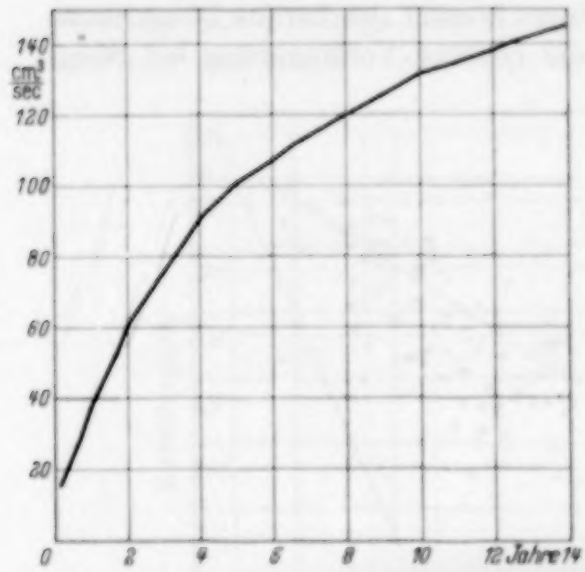


Abb. 4. Alterskurve der mittleren systolischen Stromstärke in der Aorta ascendens, aus den Daten unserer Kinder errechnet nach der Formel Schlagvolumen/Austreibungszeit

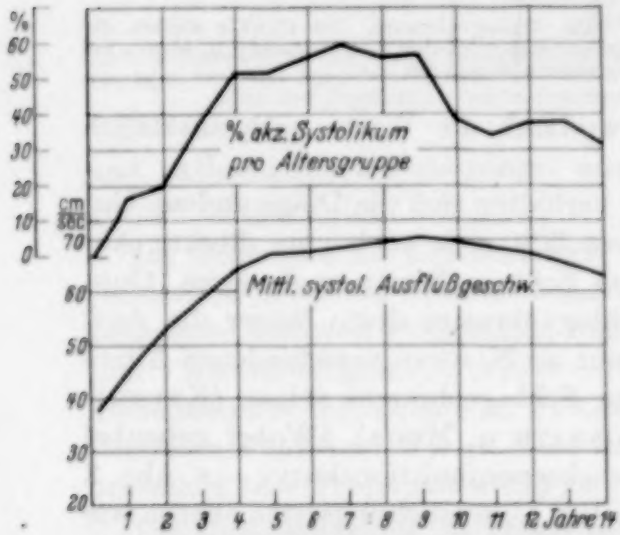


Abb. 5. Demonstration einer gewissen Parallelität der Alterskurven der mittleren systolischen Ausflußgeschwindigkeit in der Aorta ascendens und der Häufigkeit der akzidentellen systolischen Herzgeräusche. Erstere aus den Daten unserer Kinder errechnet nach der Formel Schlagvolumen/Aortenquerschnitt · Austreibungszeit, letztere nach den Untersuchungen von EPSTEIN

Mit der Stromstärke nimmt auch die *Ausflußgeschwindigkeit* des Blutes aus dem linken (bzw. auch rechten) Ventrikel zu, jedoch nicht in gleichem Maße, da mit zunehmendem Alter auch der Aortenquerschnitt (bzw. auch der der Pulmonalis) zunimmt. Unsere Formel für die mittlere systolische Ausflußgeschwindigkeit lautet nämlich:

$$\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Aortenquerschnitt} \cdot \text{Austreibungszeit}} \quad \text{(cm/sec)}.$$

Unsere Formel hat zwei Nachteile. Einmal gibt sie nur den *Mittelwert* der Ausflußgeschwindigkeit wieder, berücksichtigt also nicht die erheblichen Schwankungen der Strömungsgeschwindigkeit zwischen Beginn und Ende der Austreibungsphase. Zum andern handelt es sich trotz mathematisch einwandfreier Ableitung nur um eine *Näherungsformel* insofern, als für den im Nenner auftretenden Querschnitt der Aorta ascendens nur Altersdurchschnittswerte von Leichenaorten (FRUCHT) eingesetzt werden können, während die exakte Aortenmessung bei der einzelnen lebenden Untersuchungsperson auf Schwierigkeiten stößt. Die Formel ist somit nicht so sehr für Einzeluntersuchungen als vielmehr *für Kollektive brauchbar*.

Bei erlaubter Anwendung der Formel auf ein Kollektiv ergibt sich eine gewisse, doch *auffällige Parallelität der Alterskurven der mittleren systolischen Ausflußgeschwindigkeit einerseits und der Häufigkeit der akzidentellen systolischen Herzgeräusche* (nach EPSTEIN) *andererseits* (Abb. 5). Wir sind sicher, daß die altersabhängige Ausflußgeschwindigkeit der Hauptfaktor für die alterstypische Verteilung der akzidentellen systolischen Geräusche ist. Dabei soll auf den Streit

um die Lokalisation dieser Geräusche — Aorta oder Pulmonalis — hier nicht eingegangen werden. Auf die Arbeiten von SPITZBARTH zur Entstehung der akzidentellen systolischen Geräusche sei hier hingewiesen.

Diagnostische Anwendung

Bisher war die Rede nur von den Herzaktionsphasen beim *gesunden* Kind. Die Veränderungen der Phasen bei *Vitien* sind bekannt (BLUMBERGER, HOLLDACK); besonderes, vor allem diagnostisches Interesse haben sie nicht. Ähnlich ist es mit den Veränderungen bei klinisch *manifester Herzinsuffizienz*, etwa bei Carditis, Pneumonie oder Nephritis; die gewöhnlichen Insuffizienzzeichen genügen dabei diagnostisch vollkommen, die zusätzliche, etwas mühsame Messung der Herzaktionsphasen bringt keine weiteren Fortschritte. Die *latente Herzinsuffizienz* läßt sich beim *größeren* Kind am leichtesten durch Belastungsversuche sichern. *Nur beim sehr jungen Kind und in Sonderfällen*, wo Belastungsversuche nicht gut durchführbar sind, können typische Veränderungen der systolischen Herzaktionsphasen einziger Hinweis auf eine latente Herzinsuffizienz sein. Besondere Bedeutung hierbei hat eine Verlängerung der Druckanstiegszeit über die Grenzen der Alters- oder Frequenznorm hinaus. Als Beispiele seien unsere Ergebnisse bei der Feerschen Krankheit (Z. Kinderheilk. **79**, 276 (1957); **84**, 287 (1960)) und bei der progressiven Muskeldystrophie (Z. Kinderheilk. **84**, 617 (1960)) genannt.

Literatur

BETKE, K.: Arch. Kinderheilk. **159**, 51 (1959).
BLUMBERGER, K.: Arch. Kreisl.-Forsch. **6**, 203 (1940).
— Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **20**, 43 (1954).
EPSTEIN: zit. n. U. KÖTTGEN u. W. BOLT in Biol. Daten f. d. Kinderarzt. Herausgeg. v. J. BROCK. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
FRUCHT, A. H.: Z. Kreisl.-Forsch. **42**, 401 (1953).
GOBBATO, F., u. A. MEDA: Cardiologia (Basel) **29**, 114 (1956).
GRASER, F.: Ann. paediat. (Basel) **184**, 65 (1955).
HENSLER, L.: Cardiologia (Basel) **27**, 257 (1955).
HOCKERTS, TH.: Verh. Ges. Kreisl.-Forsch. **17**, 230 (1951).
— Z. Kinderheilk. **69**, 431 (1951) u. **71**, 216 (1952).
HOLLDACK, K.: Arch. klin. Med. **198**, 71 (1951).
— u. D. WOLF: Altas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie und verwandter Untersuchungsmethoden. Stuttgart: Thieme 1956.
JACOBI, G. W., u. H. KIRCHHOFF: Z. Kinderheilk. **70**, 561 (1952).
KEUTH, U.: Z. Kinderheilk. **79**, 276 (1957); **80**, 295 (1957); **84**, 287 (1960) u. **84**, 617 (1960).
— u. M. PEUSQUENS: Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956).
MEYER, W. W.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **24**, 15 (1958).
PENATI, F., e O. SIMEONI: Arch. Sci. med. **77**, 121 (1943).
SCHULTZ, H.: Z. Kreisl.-Forsch. **29**, 425 (1937).
SPITZBARTH, H.: Arch. Kreisl.-Forsch. **22**, 1 (1955).
— H. WEYLAND u. E. F. GERSMEYER: Z. Kreisl.-Forsch. **47**, 965 (1958).
ZIEMHE, E.: Arch. Kinderheilk. **154**, 14 (1956).

Dr. U. KEUTH, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 184—197 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. F. Linneweh)

Über die Erythrocyten der Frühgeborenen*

Hämatologische und enzymologische Studien im ersten Lebensjahr

Von

Uwe Stave und Hugo Hintz

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. September 1961)

Die Hämoglobin- und die Erythrocytenkonzentration sinkt bei Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen auf niedrigere Werte ab als bei reifgeborenen Säuglingen. Diese seit langem bekannte Frühgeborenenanämie (vgl. [27, 32, 35, 36, 37, 45, 47]) unterscheidet sich von der physiologischen Reduzierung der Hämoglobin- und Erythrocytenkonzentration reifgeborener Säuglinge nur gradmäßig und wird mit Ausnahme extremer Fälle nicht als ein pathologischer Vorgang angesehen[3, 14, 36]. Die relativ größere und schnellere Massenzunahme und der geringere Eisenvorrat Frühgeborener lassen bei diesen die Oligoglobulie und die hypochrome Anämie frühzeitiger und stärker als bei reifgeborenen Säuglingen in Erscheinung treten.

Die individuell unterschiedlich starke Ausprägung der Frühgeborenenanämie hat die Aufstellung allgemeingültiger Mittelwerte und Streubereiche erschwert. Während die Angaben verschiedener Autoren für das erste Trimenon gut übereinstimmen, sind nur wenige und stark differierende Daten über das rote Blutbild bis zum Ende des ersten Lebensjahres bekannt[3, 17, 27, 45]. Die Ursachen dieser Differenzen sind in Folgendem zu suchen: 1. Bei unbehandelten Frühgeborenen differiert die natürliche Eisensubstitution wegen unterschiedlicher Ernährung[29], außerdem konnten in solchen Untersuchungsreihen bedrohlich anämisierende Frühgeborene wegen der notwendigen Therapie nicht berücksichtigt werden. 2. Die bei prophylaktischer oder therapeutischer Eisenbehandlung verschieden geübte Dauer und Höhe der Dosierung erschwert neben unterschiedlichen Resorptionsbedingungen einen Vergleich zweier Versuchsreihen (vgl. [20, 31, 35, 36, 45, 47, 48]).

Für unsere Untersuchungen glykolytischer Enzymaktivitäten in Erythrocyten Frühgeborener haben wir deshalb eigene hämatologische Werte

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

zugrunde gelegt. Ergänzend zu den Daten der 93 Frühgeborenen, von denen Blut für die Enzymanalysen gewonnen wurde, haben wir die roten Blutbilder von etwa 150 Frühgeborenen ausgewertet.

Für die in Abb. 1—3 dargestellten Kurven sind 387 Hämoglobinbestimmungen und die gleiche Zahl an Erythrocytenzählungen zur Berechnung der Mittelwerte ausgewertet worden. Ferner wurden 156 Doppelbestimmungen der Hämatokritwerte und 93 Doppelbestimmungen zur Ermittlung der Erythrocytenvolumina in gewaschenen Erythrocyten nach der Methode von ALLEN durchgeführt. Bei 173 Frühgeborenen wurden die Reticulocyten gezählt.* Der mittlere Hämoglobingehalt der Erythrocyten wurde rechnerisch nach Mittelwerten gewonnen.

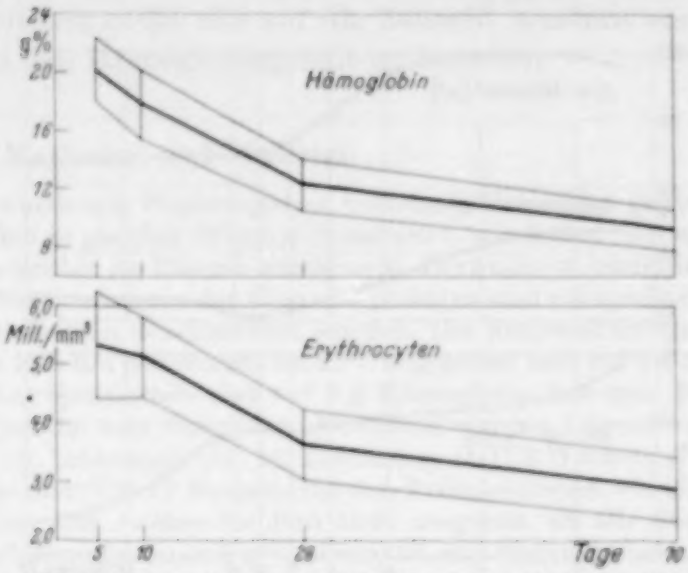


Abb. 1. Hämoglobin- und Erythrocytengehalt im Blut Frühgeborener bis zur 10. Lebenswoche mit einfacher Standardabweichung

Abb. 1 zeigt die Mittelwertkurven und den Bereich der einfachen Standardabweichung der Hämoglobin- und Erythrocytenkonzentration vom 5. Lebenstag bis zur 10. Lebenswoche Frühgeborener mit Geburtsgewichten zwischen 1170 und 2500 g. Auffällig ist die Abnahme der Streubereiche mit zunehmendem Lebensalter, auf die BETKE[4] bei reifgeborenen Säuglingen besonders hingewiesen hat. Von größerem Wert für unsere Enzymanalysen sind die in Abb. 2 dargestellten Mittelwertkurven für das 1. Lebensjahr, die bei logarithmischem Maßstab für das Lebensalter das durchschnittliche Verhalten der Veränderungen noch deutlicher machen. Die Darstellung wird durch Angabe der mittleren

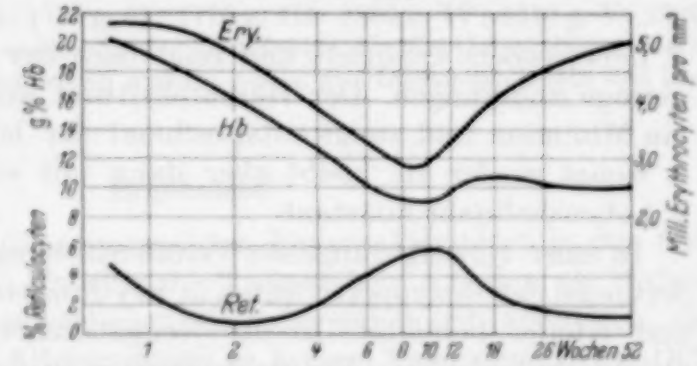


Abb. 2. Mittelwertkurven für Erythrocyten, Hämoglobingehalt und Reticulocyten bei Frühgeborenen im 1. Lebensjahr. Abszisse logarithmisch geteilt

* Frl. H. BRUNDERT danke ich für hämatologische Daten aus ihrer Dissertation.

Reticulocytenzahlen ergänzt. Von der 2.—9. Lebenswoche sinken die Hämoglobin- und Erythrocytenkonzentrationen parallel ab; im gleichen Zeitraum steigen die Reticulocytenwerte kontinuierlich an und erreichen in der 10.—12. Lebenswoche die höchsten Werte. Um diese Zeit steigt die Erythrocytenzahl wieder an, die Hämoglobinkonzentration folgt diesem Anstieg jedoch nur zögernd für kurze Zeit und geht dann auf einen Mittelwert von 10 g-% zurück. Der resultierende Abfall des Hämoglobingehaltes der Erythrocyten nach der 12. Lebenswoche ist aus Abb. 3 deutlich abzulesen; mit dem Knick in dieser Kurve im Beginn des 4. Lebensmonats beginnt die Phase der hypochromen Frühgeborenenanämie; sie ist Ausdruck der erschöpften Eisendepots und mangelhafter Substitution. Das mittlere Erythrocytenvolumen wird bereits nach der 2. Lebenswoche reduziert und zeigt nach der 8. Lebenswoche nur noch geringe Änderungen. Der Hämatokritwert erreicht im 3. Lebensmonat ein Minimum und steigt entsprechend der lebhaften Erythropoese im 4. Monat wieder an, bleibt aber dann mit einem Mittel von 27% im 2. Lebenshalbjahr konstant.

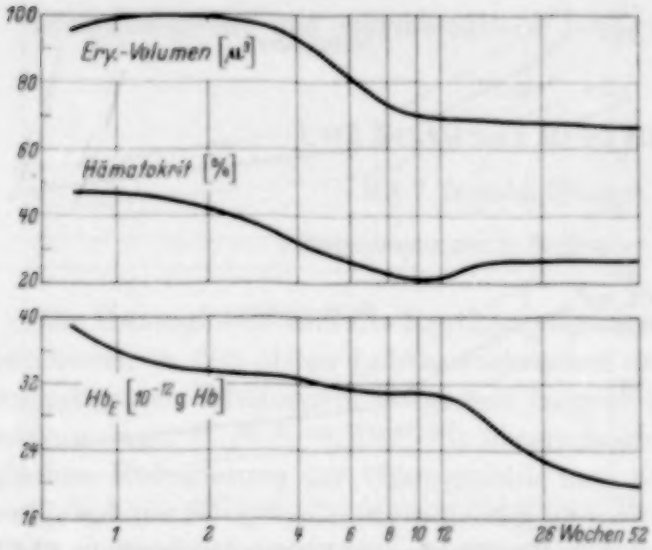


Abb. 3. Mittelwertkurven für Erythrocytenvolumen, Hämatokrit und mittleren Hb-Gehalt der Erythrocyten. Vgl. Abb. 2

In einer voraufgegangenen Veröffentlichung haben wir[41] über Veränderungen der Enzymaktivitäten in Erythrocyten reifgeborener Säuglinge und Kinder berichtet. In der Neugeborenenperiode fanden wir teils gleiche, teils erhöhte Enzymaktivitäten in den Erythrocyten bei Vergleich mit den Normalwerten Erwachsener. Im Gegensatz zu den meist erhöhten Aktivitäten der Glykolyseenzyme, die auch andere Autoren nachgewiesen haben[16, 30], sind für andere Enzyme erhebliche Minderleistungen gefunden worden[18, 42]. Wegen der bekannten Beziehungen zwischen den Aktivitäten glykolytischer Erythrocytenenzyme und dem mittleren Lebensalter der Erythrocyten-Population[25, 41] konnten bei entsprechenden Untersuchungen an Erythrocyten Frühgeborener stärker ausgeprägte Veränderungen der Enzymmuster erwartet werden. Der Einfluß der Geburtsgewichte und der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie wurden besonders berücksichtigt.

In den isolierten Erythrocyten wurden folgende Enzymaktivitäten bestimmt: Glucose-6-Phosphatdehydrogenese (G-6-PDH), Fructose-1,6-Diphosphataldolase (ALD), Glyceraldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH), Lactatdehydrogenase (LDH) und Malatdehydrogenase (MDH). Aus den altersabhängigen Änderungen der Zellvolumina und des mittleren Hämoglobingehaltes (Abb. 3) leiten wir die Notwendigkeit ab, die gemessenen Enzymaktivitäten nicht nur auf die Zellzahl, sondern auch auf das Zellvolumen und den Hämoglobingehalt zu beziehen.

Methoden und Material

Von 93 Frühgeborenen wurde mit Heparinpulver versetztes Venenblut gewonnen; diese Blutproben wurden in gleicher Weise aufgearbeitet, wie früher von uns beschrieben[41]. Das Gesamtbilirubin im Plasma wurde nach JENDRASSIK bestimmt. Die enzymatisch-optischen Bestimmungen der Enzymaktivitäten sind entsprechend unseren früheren Veröffentlichungen durchgeführt worden. Die Enzymaktivitäten werden als Substratumsätze in μMol pro Stunde bei 25°C angegeben und auf 5×10^9 Erythrocyten, 1 ml Erythrocytenvolumen und auf 1 g Hämoglobin bezogen. Für die Berechnung von Mittelwerten und deren Streubereichen wurden folgende Altersgruppen gebildet (I) 4.—6. Lebenstag, (II) 10. Lebenstag, (III) 4 Wochen, (IV) 8—12 Wochen, (V) 6 Monate und (VI) 12 Monate. Bei den Frühgeborenen, die älter als 8 Wochen waren, ließ sich eine Auslese insofern nicht umgehen, als alle Säuglinge, die mit ihren Hämoglobinwerten unter 8 g-% absanken, mit Bluttransfusionen behandelt wurden und für weitere Untersuchungen der Erythrocytenenzyme ausscheiden mußten. Auch mit Eisenpräparaten behandelte Frühgeborene wurden für diese Untersuchung eliminiert. Die mittleren Geburtsgewichte in den einzelnen Gruppen waren folgende: I: 1725 g, II: 1775 g, III: 1830 g, IV: 1610 g, V: 1990 g und VI: 1775 g. Für die Berechnung der Mittelwerte der Erythrocytenenzyme bei den 4—6 Tage alten Frühgeborenen wurden solche mit Bilirubinspiegeln von mehr als 21 mg-% ausgesondert.

Ergebnisse

Die Mittelwerte für die untersuchten Enzymaktivitäten in den 6 Altersgruppen sind in den Tabellen 1—3 angegeben. Aus den als einfache Standardabweichung angegebenen Streubereichen ist abzulesen, daß zwischen benachbarten Altersgruppen in keinem Falle signifikante Differenzen bestehen. Um die Mittelwertkurven der einzelnen Enzymaktivitäten untereinander vergleichen zu können, sind die Mittelwerte in den Abb. 4 u. 5 auf die Mittelwerte Erwachsener bezogen worden; letztere und die zur Vervollständigung einbezogenen Werte von Schulkindern sind unserer früheren Veröffentlichung[41] entnommen. Bei einigen Frühgeborenen konnten die Erythrocytenenzyme fortlaufend bis zum 6. Lebensmonat untersucht werden. Diese individuellen Kurven zeigen im wesentlichen nur Parallelverschiebungen zu den dargestellten Sammelkurven. Diese Beobachtungen rechtfertigen unser Vorgehen, aus den Mittelwertkurven biologische Prinzipien abzuleiten.

Tabelle 1
Altersabhängige Veränderungen von Erythrocytenenzymen in µMol/Std/5 × 10⁹ Zellen

	4.—6. Tag	10. Tag	4 Wochen	10 Wochen	6 Monate	1 Jahr
ALD	14,3 ± 2,82 (20)	13,2 ± 2,7 (22)	10,4 ± 2,5 (23)	9,6 ± 3,2 (13)	9,2 ± 1,6 (8)	8,5 ± 2,28 (9)
G-6-PDH	92,7 ± 21,9 (19)	87,0 ± 13,8 (22)	79,6 ± 16,2 (20)	75,4 ± 19,1 (13)	59,3 ± 9,1 (8)	59,2 ± 14,6 (9)
LDH	378 ± 175 (20)	285 ± 92 (22)	276 ± 120 (22)	208 ± 114 (12)	227 ± 102 (7)	190 ± 93 (8)
MDH	738 ± 221 (17)	664 ± 181 (21)	615 ± 197 (21)	429 ± 127 (13)	516 ± 284 (7)	434 ± 102 (9)
GAPDH	115 ± 47 (11)	70,2 ± 17,6 (10)	66,8 ± 18,7 (10)	67 ± 35 (11)	67,3 ± 31 (6)	61,2 ± 21,8 (6)

Tabelle 2
Altersabhängige Veränderungen von Erythrocytenenzymen in µMol/Std/1 ml Zellen

	4.—6. Tag	10. Tag	4 Wochen	10 Wochen	6 Monate	1 Jahr
ALD	32,6 ± 7,1 (16)	27 ± 6,1 (22)	22,6 ± 6,2 (23)	27,5 ± 8,1 (13)	28,4 ± 7,5 (7)	25,5 ± 9,3 (9)
G-6-PDH	219 ± 54,8 (15)	183 ± 39,7 (22)	179 ± 58 (20)	222 ± 57 (13)	183 ± 19,5 (7)	179 ± 52 (9)
LDH	786 ± 375 (16)	602 ± 254 (22)	598 ± 279 (22)	580 ± 248 (12)	710 ± 333 (6)	546 ± 210 (8)
MDH	1634 ± 566 (14)	1371 ± 396 (21)	1338 ± 443 (21)	1273 ± 238 (13)	1818 ± 748 (6)	1323 ± 394 (9)
GAPDH	263 ± 91 (11)	142,5 ± 44,3 (10)	155,5 ± 59 (10)	214 ± 93 (11)	210 ± 106 (5)	178 ± 86 (6)

Tabelle 3
Altersabhängige Veränderungen von Erythrocytenenzymen in µMol/Std/1 g Hämoglobin

	4.—6. Tag	10. Tag	4 Wochen	10 Wochen	6 Monate	1 Jahr
ALD	78 ± 14,3 (16)	72,6 ± 14,2 (22)	59,5 ± 14,9 (23)	62 ± 20,4 (13)	71,3 ± 10,3 (8)	61,1 ± 19,6 (9)
G-6-PDH	518 ± 67,2 (15)	479 ± 99 (22)	455 ± 95,6 (20)	492 ± 123 (13)	457 ± 63 (8)	445 ± 143 (9)
LDH	1940 ± 919 (16)	1600 ± 561 (22)	1590 ± 741 (22)	1333 ± 655 (12)	1697 ± 670 (7)	1397 ± 634 (8)
MDH	3870 ± 1265 (14)	3690 ± 693 (21)	3530 ± 1349 (21)	2934 ± 854 (13)	3884 ± 1868 (7)	3248 ± 1020 (9)
GAPDH	614 ± 200 (11)	393 ± 100 (10)	377 ± 122 (10)	457 ± 212 (11)	513 ± 196 (6)	428 ± 211 (6)

Die Mittelwertkurven für ALD, G-6-PDH und GAPDH (Abb. 4) zeigen besonders im 1. Trimenon deutliche Differenzen. Bei Bezug auf die Zellzahl sind alle Werte im ersten Lebensjahr höher als bei Erwachsenen, die Aktivitäten der GAPDH sinken schneller ab als die Aktivitäten der anderen beiden Enzyme. Diese drei Kurven zeigen außerdem im Gegensatz zu den pro Zellvolumen und pro g Hb dargestellten Kurven keinen

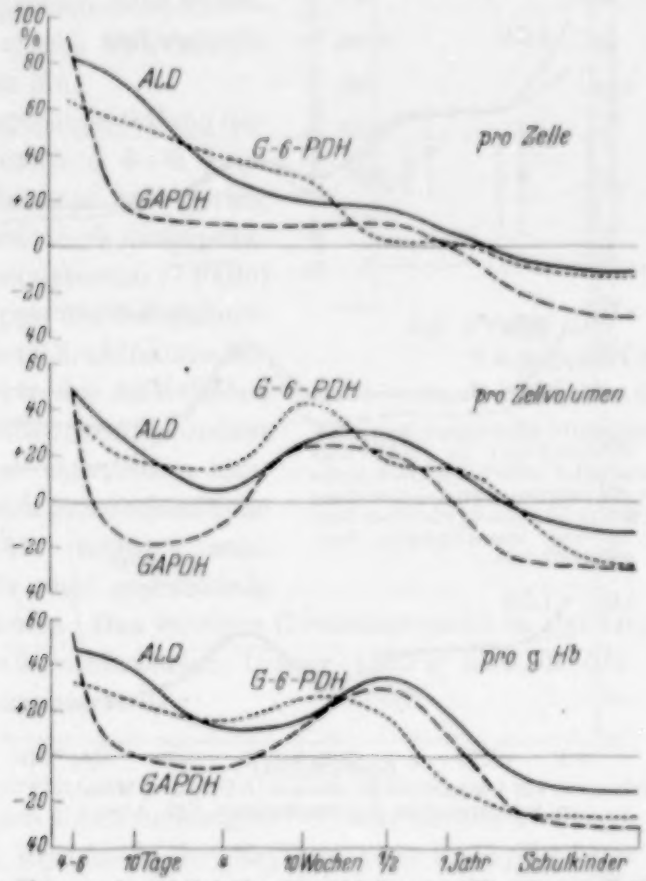


Abb. 4. Mittelwertkurven der Aktivitäten für Aldolase (*ALD*), Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (*G-6-PDH*) und Glyceraldehydphosphatdehydrogenase (*GAPDH*) in Erythrocyten Frühgeborener mit Fortführung der Kurven bis ins Schulalter (vgl. Text). Die Werte sind in Prozent der Erwachsenennorm angegeben und auf die Zellzahl, das Zellvolumen und den Hb-Gehalt bezogen

Wiederanstieg im 1. Lebensjahr. Bei Bezug auf das Zellvolumen und den Hb-Gehalt ist dieser Wiederanstieg der Enzymaktivitäten ein hervortretendes Merkmal. Bei einem Vergleich der Mittelwertkurven für die Erythrocytenvolumina und den Hb-Gehalt der Erythrocyten (Abb. 3) mit den Kurven der Enzymwerte wird ersichtlich, daß entsprechend dem etwas früheren Absinken der Erythrocytenvolumina auch die Enzymwerte pro Zellvolumen etwas früher ihr Maximum erreichen als bei Bezug auf den Hb-Gehalt, der erst später schnell absinkt. Die G-6-PDH weist sowohl bei Bezug auf das Zellvolumen als auch bei Bezug auf den Hb-Gehalt das Maximum des Wiederanstiegs bei den 10 Wochen alten Frühgeborenen auf.

Die Mittelwertkurven für LDH und MDH (Abb. 5) verlaufen weitgehend parallel und liegen im Ganzen während des 1. Lebensjahres niedriger als die drei vorgenannten Enzyme. Ein geringer Wiederanstieg der

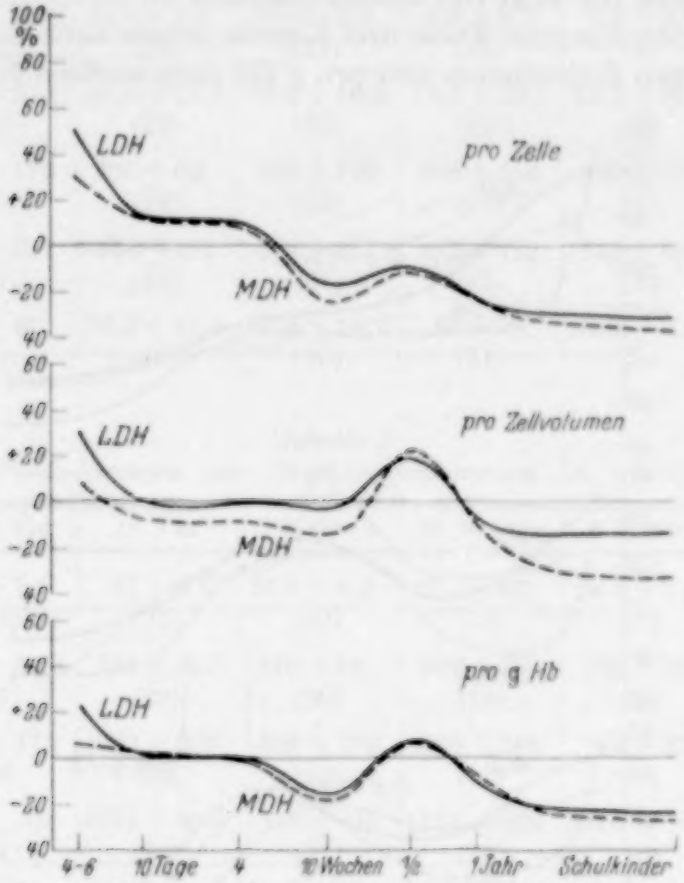


Abb. 5. Mittelwertkurven für Lactatdehydrogenase (*LDH*) und Malatdehydrogenase (*MDH*) in Erythrocyten Frühgeborener. Vgl. Abb. 4

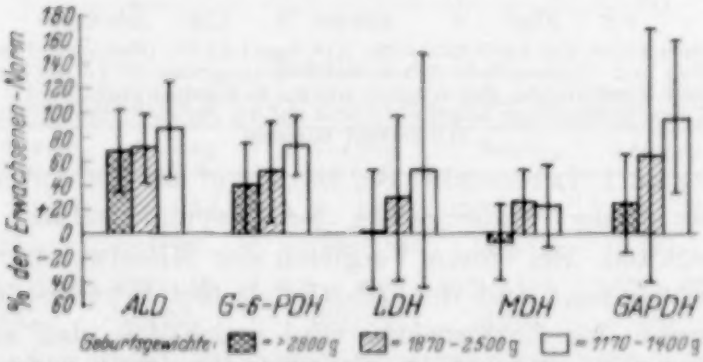


Abb. 6. Abhängigkeit der Enzymaktivitäten in Erythrocyten vom Geburtsgewicht. Vergleich der Werte von 4—6 Tage alten Neugeborenen. Die Aktivitäten sind auf die Zahl der Erythrocyten bezogen. Streubereiche entsprechen der einfachen Standardabweichung. Abkürzungen s. Abb. 4 und 5

Aktivitäten ist auch bei Bezug auf die Zellzahl zu finden; werden die Aktivitäten auf Zellvolumen und Hb-Gehalt bezogen, kommt der Wiederanstieg bei den 6 Monate alten Frühgeborenen deutlicher zum Ausdruck.

Abb. 6 zeigt die Enzymaktivitäten der Erythrocyten Neugeborener in drei Gruppen mit verschiedenen Geburtsgewichten; die Werte der reifen Neugeborenen sind unserer früheren Mitteilung[41] entnommen. Die höheren Enzymaktivitäten bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht kommen zwar nach den Mittelwerten zum Ausdruck, doch weisen die eingezeichneten Streubereiche auf starke individuelle Schwankungen hin.

Bei der Gegenüberstellung der Erythrocytenenzyme 4—6 Tage alter Frühgeborener mit gering (8 Fälle) und mit stark ausgeprägtem Icterus neonatorum (7 Fälle) zeigt die Gruppe der Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie höhere Mittelwerte der Aktivitäten bei überlappenden Streubereichen (Abb. 7). Diese Differenzen können nicht durch unterschiedliche Geburtsgewichte bedingt sein, da diese sich eher gegensinnig auswirken würden: Das mittlere Geburtsgewicht in der Gruppe mit geringen Serumbilirubinwerten betrug 1580 g und in der Gruppe mit Hyperbilirubinämie 1810 g.

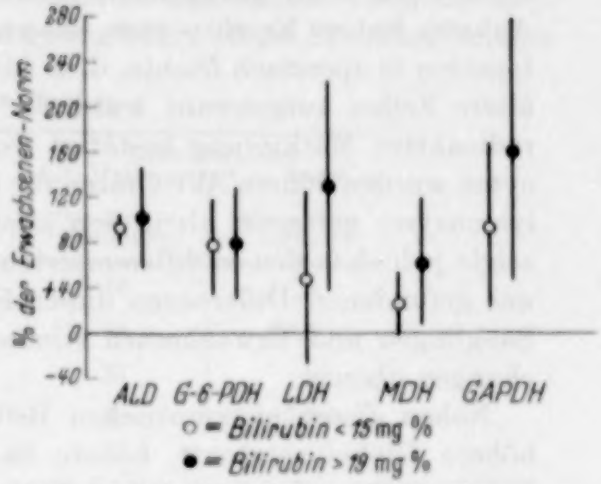


Abb. 7. Vergleich der Mittelwerte von Enzymaktivitäten in Erythrocyten von 4—6 Tage alten Frühgeborenen mit Serumbilirubinkonzentrationen von weniger als 15 mg/100 ml (○) und mehr als 19 mg/100 ml (●). Streubereiche und Abkürzungen wie in vorhergehenden Abbildungen

Diskussion

Aus früheren Untersuchungen[30, 41] war bereits bekannt, daß einzelne glykolytische Enzyme in den Erythrocyten Frühgeborener höhere Aktivitäten aufweisen als die Erythrocyten reifer Neugeborener. Bei einem Vergleich der Enzymwerte Neugeborener mit erheblich unterschiedlichen Geburtsgewichten wird die Abhängigkeit der Erythrocytenenzyme vom Geburtsgewicht deutlich (Abb. 6). Darüber hinaus wird gezeigt, daß die glykolytischen Erythrocytenenzyme Frühgeborener im 1. Lebensjahr höher bleiben als bei reifgeborenen Säuglingen. Nach den Streubereichen zu urteilen, sind die individuellen Schwankungen groß.

In einer früheren Mitteilung[41] haben wir die erhöhten Aktivitäten für G-6-PDH und ALD bei jungen Säuglingen auf das Überwiegen junger Erythrocytengenerationen und damit auf ein geringeres mittleres Alter der Erythrocytenpopulation zurückgeführt. Wie im Folgenden noch näher ausgeführt wird, kann die Verringerung des mittleren Lebensalters der Erythrocyten junger Säuglinge als erwiesen gelten. Unsere enzymologischen Befunde können den Vorgang der biochemischen Alterung roter

Blutzellen bestätigen, wie sie Löhr und Mitarbeiter u. a.[1, 28, 34] an Erythrocyten Erwachsener nachgewiesen haben. Diese Autoren haben die biochemischen Veränderungen durch wiederholte Untersuchungen der mittels Differentialagglutination wiedergewonnenen, transfundierten Spenderzellen an gruppenverschiedenen Empfängern verfolgt. Andere Autoren haben Erythrocyten untersucht, die durch Differentialzentrifugation in spezifisch leichte, d. h. jüngere, und spezifisch schwere, d. h. ältere Zellen aufgetrennt wurden[2, 9, 28, 39]. Diese Trennung ist durch radioaktive Markierung bestätigt worden[33]. In den jüngeren Erythrocyten wurden höhere Aktivitäten für G-6-PDH, ALD und andere Glykolyseenzyme gefunden als in den älteren Zellen, die Aktivität der LDH zeigte jedoch in den so differenzierten Zellen keine Unterschiede. Die von uns gefundenen Differenzen dieser Enzymaktivitäten zwischen jungen Säuglingen und Erwachsenen stimmen also auch mit diesen Untersuchungen überein.

Neben diesen enzymatischen Befunden sind für junge Zellen auch höhere Glykolyseraten[46], höhere Sauerstoffaufnahme bei Glucose als Substrat[2, 5] sowie eine größere Fähigkeit, Galaktose in Glucose umzuwandeln[5], nachgewiesen worden.

Auf die bei Frühgeborenen stärker als bei reifgeborenen Säuglingen ausgeprägten Blutbildveränderungen im 1. Lebensjahr wurde einleitend bereits hingewiesen. Die Anforderungen an das erythropoetische System sind bei Frühgeborenen im 1. Trimenon wegen der schnellen Massenzunahme besonders groß. Entsprechend wird nach der physiologischen Ruhepause der ersten 4 Lebenswochen bei Frühgeborenen eine lebhaftere Erythropoese gefunden, welche sich durch den hohen Anteil von Erythroblasten im Knochenmark und höhere Reticulocytenwerte im peripheren Blut nachweisen läßt[14, 47]. Das mittlere Lebensalter der Erythrocytenpopulation wird außerdem durch die Lebensdauer der Zellen bestimmt. Diese ist bei reifen Neugeborenen mit etwa 90 Tagen um ¼ kürzer als bei Erwachsenen[22, 51]; mit dieser Methode der Differentialagglutination nach Ashby fand Vest für Frühgeborene geringere Werte als bei reifen Neugeborenen. Die mit der Ashby-Technik gewonnenen Daten lassen sich nur durch komplizierte Verfahren mit denen vergleichen, die durch Cr^{51}-Markierung der Erythrocyten erhalten werden (vgl. [6]). Die zunächst von Suderman und Mitarbeitern gefundene Differenz der Elutionswerte für Cr^{51} aus Hämoglobinlösungen von Nabelschnurblut und Erwachsenenblut konnten zwar bestätigt werden[11, 21], jedoch wiesen Kaplan u. Hsu nach, daß diese Unterschiede methodisch bedingt sind. Bei Versuchen mit intakten Erythrocyten Neugeborener und Erwachsener bestanden keine Differenzen der Cr^{51}-Elution.

Vergleichende Untersuchungen der Cr^{51}-Halbwertzeit (HWZ) in Erythrocyten reifer und unreifer Neugeborener ergaben für Frühgeborene

deutlich geringere Werte[13, 15, 21]. Aus der Tabelle 4 ergibt sich eine Cr^{51}-HWZ für reife Neugeborene von $^3/_4$ der Erwachsenennorm und für Frühgeborene eine solche von $^2/_3$. KAPLAN u. HSU haben die Cr^{51}-HWZ gegen die Geburtsgewichte graphisch aufgetragen und fanden fast lineare Abhängigkeit. Nach GILARDI u. MIESCHER ist das mittlere Alter der Erythrocytenpopulation im Schulalter gering höher als im Erwachsenenalter

Tabelle 4

Erythrocyten von	Mittelwerte der Cr^{51}-Halbwertzeit in Tagen n.	
	GILARDI u. MIESCHER	FOCONI u. SJÖLIN
Frühgeborenen	16	15,8
Reifen Neugeborenen	24	22,8
Älteren Kindern	31	
Erwachsenen	30	27,5

(Tabelle 4). Den gleichen Rückschluß müssen auch wir[11] aus den gegenüber Erwachsenen erniedrigten Werten glykolytischer Enzyme in den Erythrocyten von Schulkindern ziehen.

Die einzelnen Enzymaktivitäten zeigen im Verlauf des 1. Lebensjahres ein recht unterschiedliches Verhalten, besonders der Grad des Abfalls in den ersten 4 Wochen ist auffällig. Nach den Untersuchungen von LÖHR und Mitarbeitern[26] wurde sowohl bei in vivo als auch bei in vitro alternden Erythrocyten ein unterschiedliches Absinken der Enzymaktivitäten nachgewiesen, Der stärkste Abfall wurde für die Aktivität der GAPDH und G-6-PDH gefunden. In unseren Untersuchungen kommt dies durch den auffällig schnellen Abfall der GAPDH in der Neugeborenenperiode zum Ausdruck (Abb. 4). Der Wiederanstieg der Enzymaktivitäten nach der Reticulocytenkrise am Ende des 1. Trimenons ist bei Bezug auf das Zellvolumen und den Hämoglobingehalt ebenfalls für GAPDH und G-6-PDH stärker ausgeprägt als bei den übrigen von uns untersuchten Enzymaktivitäten.

Die Gegenüberstellung der Kurven in Abb. 4 weist auf die Bedeutung des Bezugsystems hin. Bezieht man die gemessene Enzymaktivität auf die Zahl der Erythrocyten, ergeben sich mehr oder weniger kontinuierlich absinkende Kurven. Entsprechend der Volumenänderung der Erythrocyten, die ab Ende der 1. Lebenswoche bis zum Ende des 1. Trimenons am stärksten ausgeprägt ist (Abb. 3), steigen die Enzymaktivitäten bei Bezug auf das Zellvolumen nach der 4. Woche jedoch wieder an. Dieser Anstieg der Aktivitäten, der ebenso pro verfügbaren Hämoglobin nachweisbar ist, weist auf eine funktionelle Änderung hin: Das Absinken der Aktivitäten in den einzelnen Erythrocyten wird durch den Abfall des

Zellvolumens wettgemacht und trotz des absinkenden Hämoglobingehaltes im Vollblut steht dem Hämoglobin der einzelnen roten Zelle eine größere Menge der für den Energiebedarf sorgenden Enzyme zur Verfügung.

Diese Konstellation bedeutet eine größere Leistungsfähigkeit des einzelnen Erythrocyten für die Zeit von der 6. Lebenswoche bis gegen Ende des 1. Lebensjahres und damit für die Dauer der sog. Frühgeborenenanämie.

Schon aus den Untersuchungen von Hadley u. Chinnok geht hervor, daß die Hämoglobinkonzentration in den Erythrocyten während des 1. Lebensjahres konstant bleibt, wenn der Eisenbedarf gedeckt wird. Diese bisher wenig beachtete Feststellung wird durch unsere Untersuchungen ergänzt, indem wir nachweisen konnten, daß dem Hämoglobin des einzelnen Erythrocyten höhere Aktivitäten der für den Energiebedarf wichtigen Enzyme zur Verfügung stehen. Der günstigere Volumenoberflächenquotient kleiner Erythrocyten erhöht seinerseits den Nutzeffekt des Zellstoffwechsels durch Vergrößerung der aktiven Oberfläche.

Mit diesen Feststellungen kann auch die von Betke vertretene Ansicht fundiert werden, daß die Reduzierung der Erythrocytenzahl am Ende des 1. Trimenons physiologisch ist: Die nach Ingangkommen der medullären Erythropoese ab 2. Lebensmonat produzierten Erythrocyten bewältigen ihre Stoffwechselaufgaben dank ihrer höheren Leistungsfähigkeit auch in geringerer Zahl pro Vol.-Einheit Vollblut. Ausgehend vom Hämoglobingehalt des Vollblutes ist es bei Frühgeborenen jedoch schwer, die Grenze zwischen physiologisch bedingter Reduktion der Zellzahl und beginnender „Anämie" zu ziehen. Die klinische Erfahrung lehrt uns, daß Frühgeborene mit Hb-Werten zwischen 7 und 8 g-% ungestört gedeihen können, einzelne jedoch zum normalen Gedeihen bei diesen Werten einer Transfusionsbehandlung bedürfen. Die Bedeutung der prophylaktischen und therapeutischen Eisenbehandlung Frühgeborener nach der 6. Lebenswoche steht außer Frage, denn nur bei ausreichendem Angebot an Baustoffen kann von einer normalen Entwicklung gesprochen werden.

Zur Beurteilung differenter Enzymaktivitäten in Erythrocyten muß auch die osmotische Resistenz der Zellen berücksichtigt werden[24, 28]. Diese könnte bei Untersuchungen Neugeborener von besonderer Bedeutung sein, da bekannt ist, daß in den ersten Lebenswochen neben Erythrocyten mit erhöhter osmotischer Resistenz[8] auch solche mit erniedrigter Resistenz vorhanden sind, also eine abnorme Resistenzbreite vorliegt (vgl. [23]). Levy und Mitarbeiter haben die Aktivitäten für GOT und LDH in Erythrocyten verschiedener osmotischer Resistenz untersucht und in der Fraktion der am meisten resistenten Zellen die höchsten GOT-Werte und in der Erythrocyten mit der geringsten osmotischen Resistenz die höch-

sten LDH-Aktivitäten gefunden. Diese unterschiedlichen Enzymaktivitäten könnten zur Erklärung der LDH-Werte bei Neugeborenen herangezogen werden, da wir bei der Erythrocytenisolierung in NaCl-Lösung nachweislich einen Teil der osmotisch und mechanisch wenig resistenten Makrocyten zerstört haben.

Durch inzwischen mehrfach bestätigte Untersuchungen ist bekannt, daß Neugeborene bei über 20 mg/100 ml ansteigenden Serumbilirubinspiegeln eine Encephalopathie entwickeln können, die pathologisch- anatomisch als Kernikterus imponiert. Bei dieser Erkrankung dringt das nicht konjugierte Bilirubin besonders in die Ganglienzellen des Hirnstammes ein und hemmt dort die oxydative Phosphorylierung, also den Energiestoffwechsel an einer sehr empfindlichen Stelle [7, 12, 49]. Obwohl bereits Hinweise auf strukturelle[10] und funktionelle Unterschiede[50] der Erythrocytenmembranen Neugeborener und Erwachsener vorliegen, ist über das Eindringen von Bilirubin in die roten Blutzellen bei hohen Bilirubinplasmaspiegeln unseres Wissens nichts bekannt.

Nach Abb. 7 besteht keine statistische Signifikanz der Enzymmittelwerte in Erythrocyten Frühgeborener mit Serumbilirubinwerten unter 15 mg pro 100 ml und solchen mit Werten über 19 mg pro 100 ml. Kürzlich konnten wir zeigen, daß auch die ATP-Konzentration in Erythrocyten Frühgeborener mit niedrigen und mit überhöhten Bilirubinwerten im Serum fast identisch sind[40]. Verfolgt man die Hb- und Erythrocytenwerte Frühgeborener nach unterschiedlich starkem Icterus neonatorum im Verlauf des 1. Trimenons, findet man keine Differenzen[44]. Diese Befunde lassen darauf schließen, daß der Energiestoffwechsel der Erythrocyten auch bei Serumbilirubinkonzentrationen von mehr als 19 mg pro 100 ml nicht beeinträchtigt wird.

Zusammenfassung

Bei Frühgeborenen wurden für das 1. Lebensjahr neben den Hämoglobin- und den Erythrocytenkonzentrationen die Zahl der Reticulocyten, der Hämatokritwert, das mittlere Erythrocytenvolumen und der mittlere Hb-Gehalt der Erythrocyten untersucht. Aus diesen Mittelwertkurven sind die Charakteristika der Regenerationsphase im 3. Lebensmonat und die Zeichen der Erschöpfung im 4. Monat besonders deutlich abzulesen.

In Verbindung mit diesen hämatologischen Studien wurden in den isolierten Erythrocyten die Aktivitäten folgender Enzyme untersucht: Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, Aldolase, Glyceraldehydphosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase und Malatdehydrogenase.

Bei Neugeborenen sind die Enzymaktivitäten um so höher, je geringer das Geburtsgewicht ist. Bei Frühgeborenen liegen die Mittelwertkurven

im Verlauf des ganzen 1. Lebensjahres höher als bei reifgeborenen Säuglingen, weil das Durchschnittsalter der Erythrocytenpopulation geringer ist, d. h. die Neubildungsrate höher liegt und die Lebensdauer der roten Blutzellen kürzer ist gegenüber reifen Säuglingen. Während der Dauer der Frühgeborenenanämie weisen die Erythrocyten bei konstanter Hämoglobinkonzentration höhere Aktivitäten der am Energieumsatz beteiligten Enzyme auf; die Reduktion der Zahl der Erythrocyten wird durch höhere Leistungsfähigkeit ausgeglichen.

Bei Anstieg des Serumbilirubins im Verlauf des Icterus neonatorum bleibt die Aktivität der untersuchten Enzyme konstant oder ist gering erhöht.

Literatur

[1] Allison, A. C., and G. P. Burn: Brit. J. Haemat. **1**, 291 (1955).
[2] Bernstein, R. E.: J. clin. Invest. **38**, 1572 (1959).
[3] Betke, K.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **9**, 437 (1958).
[4] — Arch. Kinderheilk. **159**, 51 (1959).
[5] — A. Baltz u. U. Maas: Z. Kinderheilk. **84**, 226 (1960).
[6] Birkeland, S.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **10**, 122 (1958).
[7] Bowen, W. R., and W. J. Waters: Amer. J. Dis. Child. **93**, 21 (1957).
[8] Chalfin, D.: J. Cell. comp. Physiol. **47**, 215 (1956).
[9] Constandoulakis, M., and H. E. M. Kay: J. clin. Path. **12**, 312 (1959).
[10] Dervichian, D., C. Fournet, A. Guinier et E. Ponder: Rev. Hemat. **7**, 567 (1952).
[11] Erlandson, M., I. Schulman, B. Walden and C. H. Smith: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **99**, 173 (1958).
[12] Ernster, L., L. Herlin and R. Zetterström: Pediatrics **20**, 647 (1957).
[13] Foconi, S., and S. Sjölin: Acta paediat. (Uppsala) **48**, Suppl. 117, 18 (1959).
[14] Gairdner, D., J. Marks and J. D. Roscoe: Arch. Dis. Childh. **30**, 203 (1955).
[15] Gilardi, A., u. P. Miescher: Schweiz. med. Wschr. **1957**, 1456.
[16] Gross, R. T., and R. E. Hurwitz: Pediatrics **22**, 435 (1958).
[17] Hadley, G. G., and R. F. Chinnok: J. Pediat. **45**, 413 (1954).
[18] Jones, P. E. H., and R. A. McCance: Biochem. J. **45**, 464 (1949).
[19] Joppich, G.: Mschr. Kinderheilk. **96**, 15 (1948).
[20] Josephs, H. W.: Acta paediat. (Uppsale) **48**, 403 (1959).
[21] Kaplan, E., and K. S. Hsu: Pediatrics **27**, 354 (1961).
[22] Künzer, W.: Z. Kinderheilk. **77**, 249 (1955).
[23] — Das Blut des normalen Säuglings und Kindes, in Handbuch der ges. Hämatologie. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenber 1957.
[24] Levy, L. M., H. Walter and M. D. Sass: Nature (Lond.) **184**, 643 (1959).
[25] Löhr, G. W., u. H. D. Waller: Klin. Wschr. **1959**, 833.
[26] — — O. Karges, B. Schlegel u. A. A. Müller: Klin. Wschr. **1958**, 1008.
[27] Magnusson, J. H.: Acta paediat. (Uppsala) **18**, Suppl. 1 (1935).
[28] Marks, P. A., A. B. Jonson and E. Hirschberg: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **44**, 529 (1958).
[29] Marsh, A., H. Long and E. Stierwalt: Pediatrics **24**, 404 (1959).
[30] Martoni, L.: Clin. pediat. (Bologna) **40**, 551 (1958).
[31] Oehme, J.: Eisenmangelanämie im Kindesalter, in Handbuch der ges. Hämatologie, Bd. 3. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1960.

[32] Opitz, H., u. H. Weicker: Das Blut, in Biologische Daten für den Kinderarzt, herausgeg. v. J. Brock. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
[33] Prankert, T. A.: J. Physiol. (Lond.) **143**, 325 (1958).
[34] Schlegel, B., u. P. Kappest: Klin. Wschr. **1956**, 805.
[35] Schulman, I.: J. Pediat. **54**, 663 (1959).
[36] — C. H. Smith and G. S. Stern: Amer. J. Dis. Child. **88**, 567 (1954).
[37] Seip, M., and S. Halvorsen: Acta paediat. (Uppsala) **45**, 600 (1956).
[38] Sitarz, A. L., J. A. Wolff and F. H. von Hofe: Pediatrics **26**, 375 (1960).
[39] Siu, M. T., and R. T. Gross: J. Dis. Child. **98**, 640 (1959).
[40] Stave, U., u. J. Cara: Biol. neonat. **3**, 160 (1961).
[41] — u. J. Pohl: Z. Kinderheilk. **83**, 618 (1960). In F. Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes, S. 339. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
[42] Stevenson, S. S.: J. clin. Invest. **22**, 403 (1943).
[43] Suderman, H. J., F. D. White and L. G. Israels: Science **126**, 650 (1957).
[44] Vest, M.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus. Basel-New York: Karger 1959.
[45] Weippl, G.: Wiener klin. Wschr. **1958**, 859.
[46] Wolff, J.: Z. Kinderheilk. **88**, 97 (1941).
[47] Wolff, J. A., and A. M. Goodfellow: Pediatrics **16**, 753 (1955).
[48] Woodruff, C. W.: J. Amer. med. Ass. **167**, 715 (1958).
[49] Zetterström, R.: and L. Ernster: Nature (Lond.) **178**, 1335 (1956).
[50] Zipursky, A., T. Larue and L. G. Israels: Canad. J. Biochem. **38**, 727 (1960).
[51] Zuelzer, W. W., and E. Kaplan: Amer. J. Dis. Child. **88**, 307 (1954).

Dozent Dr. U. Stave, Fels Research Institute, Yellow Springs; Ohio, USA

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 198—201 (1961)

Aus der Kardiorespiratorischen Forschungsgemeinschaft
an der Universität Turku (Finnland)

Untersuchungen über die in vitro zur Entfaltung von Neugeborenenlungen nötigen Druckwerte

Von

Tuomas Peltonen und Eugen Kreiner

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 31. Juli 1961)

Das Aerationsgeschehen in der Lunge des Neugeborenen hat man auf verschiedene Weise zu erklären versucht. Mehrere Untersucher hielten die Eigenelastizität der Lungen für die Ursache der Entfaltung (Herman 1879, Bernstein 1892, Olhausen 1894, Loeschke 1928). Weshalb erfolgt die Ausdehnung nicht schon in utero? Als hemmende Kräfte sah man die Kohäsion (Herman) und den intrauterinen Druck an (Olhausen). Diese Anschauungen ließen jedoch die Möglichkeit außer acht, die Vorgänge mittels des negativen intrapleuralen Druckes zu erklären. Der negative Druck beim Neugeborenen kann bis unter — 30 mm Hg sinken (Dawes). Die Entstehung des negativen Druckes wiederum versucht man mit dem schnellen Wachstum des Thorax in Verbindung zu bringen (Taylor 1950). Herman hat jedoch schon vor 70 Jahren denselben Gedanken geäußert.

Neben diesen Vakuumhypothesen stellte Hoggan (1872) seine Theorie der Capillarerektion als der primären Ursache für den Beginn der Atmung dar. Später hat Basch (1891) diese Darstellung in seiner Monographie vervollständigt. Diese Ansicht teilt auch Jäykkä (1956). Peltonen u. Hirvonen (1960) nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein: Der negative Druck im Thorax ist die wichtigste Kraft, aber die Kreislauffaktoren stellen wichtige Hilfsmechanismen bei der Überwindung der die Lungenexpansion hemmenden Kräfte dar.

Im Folgenden wird über eine Versuchsreihe berichtet, bei der die Entfaltung unbeatmeter fetaler Lungen mittels Überdrucks von der Trachea her bzw. Unterdrucks im Thorax, untersucht wurde. Es wurde außerdem beobachtet, welchen Einfluß die Unterbindung des Lungenkreislaufs auf den benötigten Druck ausübt.

Material und Methode

Es wurden lebensfähige Meerschweinchenembryonen verwendet, die mittels Sectio in Äthernarkose geboren wurden. Um eine vorzeitige Belüftung der Lungen zu verhindern, wurde den Tieren unmittelbar nach der Geburt ein wassergefülltes

Condom über den Kopf gezogen. Danach wurden Herz, Lungen und Trachea in toto herauspräpariert und bis zur weiteren Verwendung in Ringerlösung aufbewahrt. Es wurde dann eine Kanüle in die Trachea eingebunden, in einigen Fällenaußerdem ein Polyäthylenkatheter vom rechten Ventrikel her in die A. pulmonalis eingeführt. Durch den Katheter wurde Ringerlösung unter einem Druck von 85 cm H_2O (60 mm Hg) eingeleitet. Bei einigen anderen Präparaten wurden sämtliche Gefäße an der Herzbasis unterbunden. Die Präparate w urden dann in den Glaskolben der Versuchsanordnung eingesetzt und die Lungen entweder durch Überdruck von der Trachea her oder durch Unterdruck im Glaskolben (wobei die Trachealkanüle mit der Außenluft in Verbindung stand) entfaltet. Zur Druckmessung wurde zunächst ein Quecksilber-, später ein Wassermanometer verwendet. Es wurden jeweils die Druckwerte abgelesen, bei denen die Lungen zu schwimmen begannen. Wir versuchten das Eindringen der Luft in die Lungen auch so festzustellen, daß wir der Trachealkanüle ein waagrecht angebrachtes Glasrohr vorschalteten, in dem sich eine kurze Wassersäule befand (Abb. 1). Sehr oft blieben die Lungen auch noch nach Ausgleich der Druckunterschiede schwimmen. Mit den von einem Muttertier stammenden Feten wurden immer verschiedene Versuche durchgeführt, um etwaige, auf dem unterschiedlichen Reifezustand beruhende Einflüsse, auszuschalten. Die entfalteten Lungen wurden zur Kontrolle der Belüftung auch histologisch untersucht.

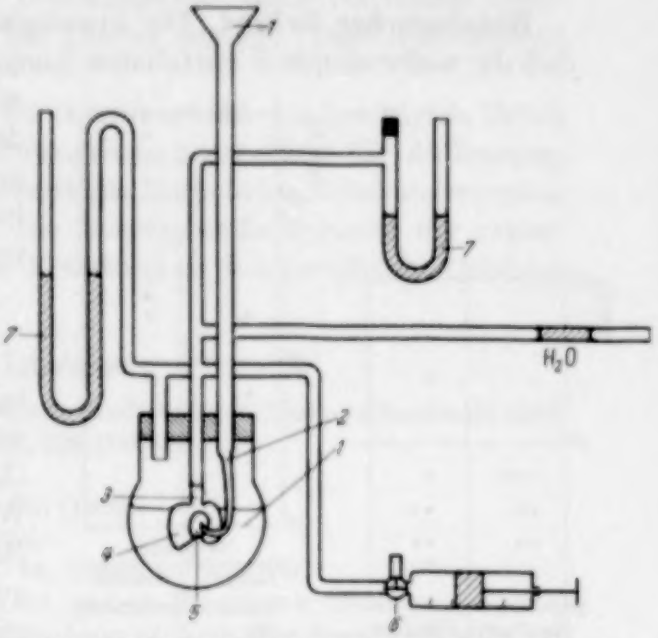


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. *1* Ringerlösung, *2* Katheter zur A. pulmonalis, *3* Trachea, *4* Lunge, *5* Herz, *6* Dreiweghahn, *7* Quecksilber

Ergebnisse

Trachealer Überdruck und Thorax-Unterdruck (Abb. 2). Der zur Lungenexpansion nötige Unterdruck im Thorax betrug im Durchschnitt 15,8 mm Hg (12—18 mm Hg) und der im entsprechenden Versuch verwendete Tracheaüberdruck 16,4 mm Hg (13—24 mm Hg). Wie Abb. 2 zeigt, ergaben sich keine bezeichnenden Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

Einfluß der Ausschaltung des Lungenkreislaufs (Abb. 3). Bei drei ausgetragenen Feten wurde in der oben beschriebenen Weise die A. pulmonalis katheterisiert und durch den Katheter Ringerlösung eingeleitet. Der bei diesen Versuchen benötigte Unterdruck betrug, entsprechend der vorhergehenden Versuchsreihe, 15,3 mm Hg (14—18 mm Hg). Sperrt man dagegen sämtliche Lungengefäße durch eine Ligatur an der Herzbasis, so ergibt sich ein eindeutiger Anstieg der benötigten Drucke:

22 mm Hg (19—24 mm Hg). Bei dieser Serie hatten wir auch ein Tier mit vier unreifen Feten. Wir benötigten dafür bedeutend höhere Drucke: bei freiem Lungenkreislauf 26 mm Hg (23—29 mm Hg), bei unterbundenen Lungengefäßen 34,5 (34—35 mm Hg).

Histologischer Befund. Die histologischen Untersuchungen zeigten, daß die makroskopisch entfalteten Lungen auch mikroskopisch belüftet waren. Die histologischen Schnitte der expandierten Lungen ergaben auch, daß die peripheren Gebiete besser belüftet waren als die zentralen.

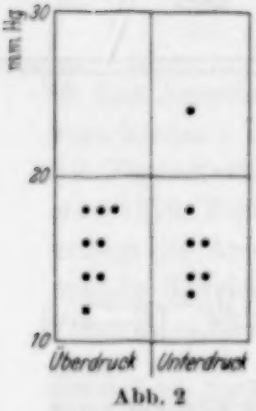


Abb. 2

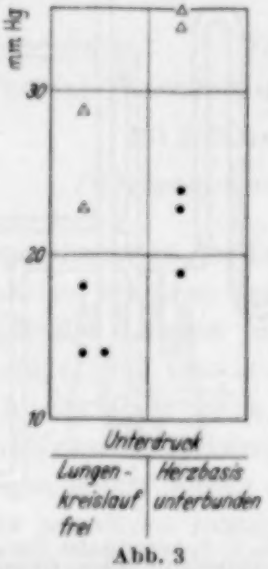


Abb. 3

Abb. 2. Zur Lungenexpansion benötigter Druck

Abb. 3. Änderung des zur Lungenexpansion nötigen Druckes, wenn die Gefäße unterbunden werden. ● Ausgetragener Fetus, △ Frühgeborener Fetus

Diskussion

Frühere Untersuchungen mittels Bildserien (Peltonen u. Hirvonen 1960) und Kineröntgenfilm (Lind, Peltonen, Törnwall, Wegelius 1959) zeigen, daß die Belüftung immer mit Atembewegungen verbunden ist, daß aber nicht jede Atembewegung die Belüftung zur Folge hat. Aus den Filmuntersuchungen ergibt sich weiterhin, daß die Luft sich mit explosionsartiger Geschwindigkeit ausbreitet nachdem die Aeration erst einmal begonnen hat. Drittens führt die Füllung des Lungenkreislaufs zu einer starken Volumenverminderung des Herzens, falls der Nabelschnurkreislauf zu früh unterbrochen wird. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß der Atembewegung (vor allem der Kontraktion des Zwerchfells) die größte Bedeutung zukommt, daß daneben aber der Kreislauf einen Faktor darstellt, der im Normalfall die letzten Hindernisse, die sich der Belüftung entgegenstellen, beseitigt. Die oben dargestellte eigene Versuchsserie unterstützt diese Auffassung. Wenn der Lungenkreislauf durch eine Ligatur an der Herzbasis gesperrt wird, so verursacht dies eine Erhöhung des zur Lungenentfaltung nötigen Druckes um etwa 50% bei den ausgetragenen Feten und um etwa 30% bei den „Frühgeburten". Dagegen erweist es sich als gleichgültig, ob man mit Überdruck von der Trachea her oder mit Unterdruck im Thorax arbeitet.

Die zur Kontrolle gemachten histologischen Untersuchungen zeigten, daß die Belüftung in den peripheren Gebieten beginnt. Dies steht im Einklang mit den röntgenologischen Befunden von Lind, Peltonen, Törnwall u. Wegelius (1959) und Peltonen u. Hirvonen (1960).

Zusammenfassung

Mit der in Abb. 1 dargestellten Versuchsanordnung wurde der zur Entfaltung fetaler Meerschweinchenlungen benötigte Druck bestimmt. Es ist gleichgültig, ob man die Druckdifferenz durch trachealen Überdruck oder durch Unterdruck im Thorax erzeugt (Durchschnittswert 16 mm Hg; Abb. 2).

Die Unterbindung des Lungenkreislaufs erhöht den benötigten Druck um 30—50% (Abb. 3). Diese Beobachtung unterstützt die Auffassung, daß der Lungenkreislauf eine wesentliche Rolle beim Belüftungsvorgang der Neugeborenenlungen spielt. Die histologischen Schnitte der expandierten Lungen zeigten, daß die Belüftung in den peripheren Gebieten der Lungen beginnt.

Literatur

Basch, S. v.: Klinische und experimentelle Studien, Bd. I. Berlin: Hirschwald 1891.

Bernstein, J.: Arch. ges. Physiol. **28**, 229 (1882).

Dawes, G. S.: Triangel **3**, 271 (1958).

Herman, L.: Arch. ges. Physiol. **20**, 365 (1879).

Hoggan, G.: Edinb. med. J. **1872**, 338.

Jäykkä, S.: Acta paediat. (Uppsala) **46**, (Suppl.) 109 (1956).

Lind, J., T. Peltonen, L. Törnwall and C. Wegelius: Roentgencinematographic Studies on the Aeration of the Lung at Birth. The Second Scandinavian Summer Meeting of Biochemistry, Medical Chemistry, Pharmacology and Physiology. Joint Meeting with the Biochemical Society of Great Britain. August 27—29. 1959, Turku. (Film)

Loeschke, H.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer 1928.

Olhausen, R.: Berl. klin. Wschr. **48**, 1079 (1894).

Peltonen, T., u. L. Hirvonen: Z. Kinderheilk. **84**, 422 (1960).

Taylor, N. B.: 1950 zit. n. S. Jäykkä 1956.

Dozent Tuomas Peltonen,
Kardiorespiratorische Forschungsgemeinschaft der Universität Turku, Turku 3 (Finnland)

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 202—206 (1961)

Aus der Kinderklinik am Städtischen Krankenhaus Süd in Lübeck
(Leiter: Prof. Dr. J. Jochims)

Die vergleichende Zählung der Chylomikra in Zählkammern*

Von

J. Jochims

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. August 1961)

Frazer u. Stewart, auch Brown, haben die Chylomikra des Blutes im einfachen Objektträger-Deckglaspräparat gezählt. Ihre — relativen — Werte sind nur ungenau definiert, weil die Schichtdicke von Präparat zu Präparat und bei Beteiligung verschiedener Untersucher wechselt. Um diesen Mangel der für viele pädiatrische Fragestellungen zweckmäßigen, sehr schonsamen Methode zu beheben, haben wir zunächst die optischen Bedingungen zur Zählung geändert. Statt des früher üblichen Dunkelfeldes benutzen wir ein Phasenkontrastmikroskop. Dadurch können wir die Chylomikra in einer Zählkammer von bekannten Maßen auszählen. Wir verwenden bisher eine normale Blutkörperchenzählkammer nach Thoma (Jochims u. Doerks), deren Boden allerdings besonders dünn sein muß[1].

Das Zählen selbst ist einfach, wenn nicht zu viel Chylomikra vorhanden sind, z. B. beim nüchternen Kind oder bei einer alimentären Lipämie nur mäßigen Grades. Es wird aber mühsam und ungenauer bei sehr zahlreichen Chylomikra. Zum Ausgleich haben wir zwei Wege versucht: eine Verminderung der Kammertiefe oder eine Verdünnung des Serums.

Methodik

Gut geeignet sind Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung (Blutzuckerpipette). Sie liefern innerhalb der Fehlergrenze konstante Ergebnisse bis zum Verdünnungsgrad 1:20, soweit keine zu flache Zählkammer benutzt wird.

Problematisch ist aber die Verwendung von *Kammern verschiedener Tiefe:* Durch das Zählen in unterschiedlich tiefen Kammern sind wir einem Fehlschluß auf die Spur gekommen, der sich bei der rechnerischen Auswertung der Zählungen einstellen kann. Die Kammer ist ja auf die Zählung von Blutkörperchen eingerichtet. Die Blutkörperchen sind so groß (mittlerer Durchmesser der Erythrocyten 7,5 μ), daß man ihre über die Grundfläche sichtbare Anzahl unter Berücksichtigung der Kammertiefe (und selbstverständlich des Verdünnungsgrades) auf das Volumen von 1 mm³ umrechnen darf. Ob eine solche Umrechnung auch bei der Zählung der viel kleineren Chylomikra (Durchmesser 0,3—1 μ) erlaubt ist, haben wir folgendermaßen geprüft:

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Außer der üblichen Thoma-Zählkammer, die eine Tiefe von 0,1 mm hat, ließen wir uns Kammern mit einer Tiefe von 0,05, 0,02 und 0,01 mm herstellen[1]. Die Grundfläche jeder Kammer beträgt 1 mm².

Wenn wir diese vier Kammern mit dem gleichen Serum füllen, in einer nach der anderen die Chylomikra auszählen und die gefundene Zahl auf das Volumen umrechnen, sollten wir, wenn letzteres richtig ist, mit allen Kammern immer zum gleichen Endergebnis kommen, vielleicht mit unterschiedlicher Genauigkeit. Diese Voraussetzung stimmt aber nicht, wie uns die Untersuchung zahlreicher Sera gezeigt hat. Teils waren es Nüchternsera, die nur wenig Chylomikra enthalten, teils Sera im Zustand der alimentären Lipämie. Einige Beispiele sind in Abb. 1 abgebildet. Jede Kurve gibt die zu einem bestimmten Serum gehörenden vier Werte wieder. In allen Fällen erhalten wir je nach der benutzten Kammer ganz verschiedene Werte: Je geringer die Kammertiefe, um so höher werden die Zahlen. Und je mehr Chylomikra im Serum vorhanden sind, um so stärker wirkt sich diese Abhängigkeit von der Tiefe der Zählkammer aus. Wir vermuten, daß den im Prinzip gleichartigen Kurvenverläufen eine einfache Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt. Um diese zu finden, haben wir folgende Proportionsreihen zueinander in Beziehung gesetzt: Die Tiefen der vier Kammern nehmen ab im Verhältnis 10:5:2:1. Dagegen steigen die auf den Kubikmillimeter berechneten Zahlen der Chylomikra, wie wir aus einer größeren Reihe von Messungen ermittelt haben, im Verhältnis 1 zu fast 2 zu fast 5 zu 6 — 8.

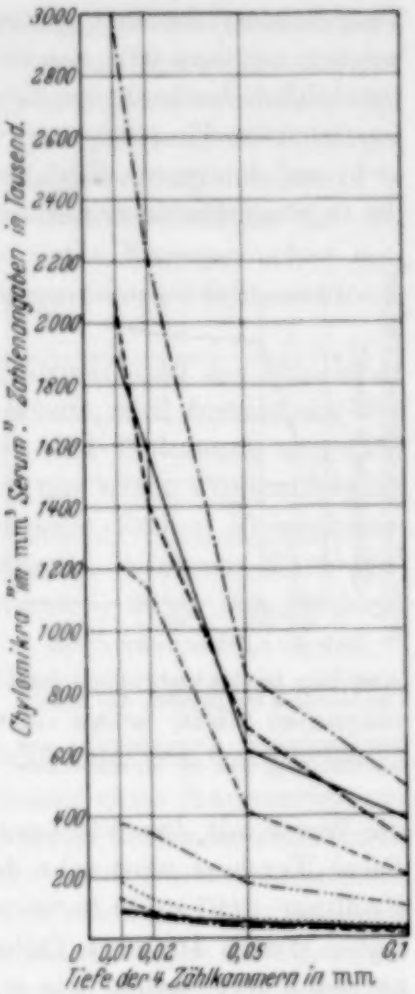


Abb. 1. Berechnete Zahl der Chylomikra im Kubikmillimeter Serum bei Zählung in vier Thoma-Zählkammern verschiedener Tiefe. Abszisse: Tiefe der Zählkammer. Ordinate: Zahl der Chylomikra. Neun verschiedene Sera: ——— Serum mäßig trüb, zur Zählung verdünnt 1:5, —— Serum mäßig trüb, zur Zählung verdünnt 1:4, – – – – Serum mäßig trüb, zur Zählung verdünnt 1:4, – · – · – · Serum sehr schwach trüb, zur Zählung verdünnt 1:2, – · · – · · – · · Serum sehr schwach trüb, zur Zählung nicht verdünnt, · · · · · Serum klar, zur Zählung nicht verdünnt, ····· Serum klar, zur Zählung nicht verdünnt, – · – · – · Serum klar, zur Zählung nicht verdünnt, – – – – Serum klar, zur Zählung nicht verdünnt

Abgesehen von der letzten Zahl, deren Abweichung aus dem weiter unten Gesagten verständlich wird, erkennen wir in dieser zweiten

[1] Hersteller: E. Hartnack, Berlin-Steglitz, Schildhornstraße 1.

Proportionsreihe fast genau den jeweiligen Volumumrechnungsfaktor wieder, mit dem wir, von einer fraglichen Voraussetzung ausgehend, die tatsächlich beobachtete Zahl der Chylomikra multipliziert haben. Offenbar ist diese Umrechnung auf die Volumeinheit nicht statthaft. Ja, es sieht auf den ersten Blick so aus, als würden wir in jeder Kammer nur die in einer Ebene vorhandenen Chylomikra zählen.

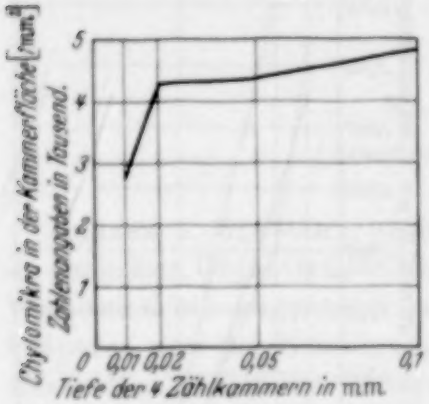


Abb. 2. Beobachtete Zahl der Chylomikra im Bereich der Fläche von 1 mm², gezählt in den vier Zählkammern. Durchschnitt aus der Zählung von 25 Serumproben

Die letztere Annahme können wir dadurch prüfen, daß wir die Volumumrechnung fortlassen. Wir müßten dann in allen vier Kammern übereinstimmende Werte erhalten. Wir haben zu diesem Zweck 25 Serumproben, teils verdünnt, teils unverdünnt, in den vier Kammern gezählt. Von dieser tatsächlich über der gesamten Kammerfläche (1 mm²) beobachteten Anzahl von Chylomikra haben wir den Durchschnittswert für jede Kammer ermittelt.

Wie Abb. 2 zeigt, ergibt die Zählung in der 0,1, 0,05 und 0,02 mm tiefen Kammer nun fast den gleichen Wert, aber mit einer leichten Neigung dahingehend, daß die Werte mit dem Flacherwerden der Zählkammer niedriger ausfallen. Diese Tendenz wird sehr deutlich, wenn wir zur Zählung die flachste Kammer (0,01 mm) verwenden. Hier finden wir fast immer viel niedrigere Werte. In zwei Fällen, in denen die Serumverdünnung offenbar zu stark war, haben wir nur so wenig Chylomikra gesehen, daß wir auf eine Zahlenangabe überhaupt verzichten mußten. Infolgedessen ist der gesamte Durchschnittswert für die 0,01-Kammer etwas ungenau.

Der Kurvenverlauf der Abb. 2 läßt sich am einfachsten dadurch verstehen, daß beim Zählen doch eine gewisse Tiefe erfaßt wird und daß der erfaßbare Raum in den tieferen Kammern ausreichend vorhanden ist, nicht aber ganz sicher in der flachsten Kammer.

Schätzen können wir die Tiefenwirkung der Zählung ferner durch die Beobachtung der Mikrometerschraube des Mikroskops: Wir bewegen sie beim Auszählen um $\pm$ 0,0015—0,002 mm, einerlei, in welcher Kammer wir die Auszählung vornehmen. Das ergäbe eine Tiefenwirkung der Zählung von mindestens 0,003—0,004 mm; erweitert wird diese Grenze noch durch die Brownsche Bewegung der Chylomikra.

Diskussion

Aus unseren Beobachtungen folgern wir, daß sich die Benutzung von Zählkammern in der bisherigen Form noch nicht zur Errechnung der wahren Zahl der Chylomikra im Kubikmillimeter Serum eignet, weil die

Zählung nicht den gesamten Raum der Zählkammer erfaßt. Gezählt werden nur die in der Bildfläche von 1 mm² sichtbaren Chylomikra in einer Flüssigkeitsschicht von geringerer, zwar gleichmäßiger, aber nicht genau bestimmter Tiefe. Zweifellos liegen die absoluten Zahlen der Chylomikra im Kubikmillimeter Serum erheblich höher als bisher angenommen.

Eine Sonderstellung nimmt vielleicht die flachste Kammer ein: Es ist möglich, daß die Zählung in der 0,01 mm tiefen Kammer schon beinahe die wirkliche Zahl der Chylomikra im Serumvolum erfaßt; erwiesen ist dies aber nicht.

Auf der anderen Seite haben wir den Eindruck, daß der Bau einer noch flacheren Kammer nicht weiterhelfen würde, weil bereits mit der 0,01-Kammer die technische Grenze für Bau und Bedienung ungefähr erreicht sein dürfte. Zum Beispiel wird, wenn nur wenig Chylomikra im Serum vorhanden sind, das Zählen in dieser sehr dünnen Flüssigkeitsschicht ungenauer als in den anderen Kammern. In einem Nüchternserum fanden wir eine Streuung der Werte von $\pm 20\%$. Das Problem bedarf also noch weiterer Bearbeitung.

Vorerst möchten wir die Zählkammermethode in erster Linie auf vergleichende Untersuchungen beschränkt wissen. Dabei dürfte es zweckmäßig sein, die zusammengehörenden Vergleiche mit ein und derselben Zählkammer durchzuführen, um die Einführung eines Kammerfaktors zu umgehen. Bei Benutzung der gleichen Kammer darf man annehmen, daß die von der Zählung erfaßte Schichtdicke unter sonst übereinstimmenden Versuchsbedingungen konstant ist. Je nach der Fragestellung bleibe es dem Belieben des Untersuchers überlassen, welche Kammertiefe er bevorzugt. Die Umrechnung auf das Volumen erübrigt sich fortan. Durch Wegfall des Volumfaktors würden unsere bisher veröffentlichten Zahlen (Jochims), die mit der 0,1 mm tiefen Kammer gewonnen worden sind, um eine Zehnerpotenz niedriger zu lesen sein; unsere eigentlichen Ergebnisse, die ja ohnehin auf Vergleichen beruhen, werden von dieser rechnerischen Korrektur nicht berührt. In Zukunft geben wir (unter Hinweis auf die Tiefe der benutzten Kammer) die über der gesamten Zählkammerfläche (1 mm²) ermittelte Zahl der Chylomikra an, natürlich unter Berücksichtigung der Verdünnung. Für Vergleiche innerhalb entsprechender Versuchsreihen reichen diese relativen Zahlen völlig aus. Sie sind sehr gut reproduzierbar infolge der Konstanz der Schichtdicke des Serums in der Zählkammer. Das ist ein Vorteil gegenüber der sonst üblichen, auch z. B. von Henning (Klinische Laboratoriumsdiagnostik) erwähnten Zählung im einfachen Objektträger-Deckglaspräparat bei Dunkelfeldbeleuchtung.

Zusammenfassung

1. Zählungen der Chylomikra im Serum ergeben bei Benutzung einer Zählkammer gut reproduzierbare und damit zum Vergleichen geeignete relative Werte. Es empfiehlt sich, ihre Zahl einfach auf die Kammerfläche von 1 mm^2 zu beziehen. Wenn zu viele Chylomikra vorhanden sind, verdünnt man das Serum vor dem Zählen. Problematisch ist dagegen die Benutzung von Zählkammern verschiedener Tiefe.

2. Daß das Zählergebnis nicht wie bei der Zählung von Blutkörperchen auf die Volumeinheit umgerechnet werden darf, lehrt folgende Beobachtung: Zählt man die Chylomikra einer Serumprobe in Kammern mit der Tiefe 0,1, 0,05, 0,02 und 0,01 mm, so liefern die erstgenannten drei Kammern nur dann ungefähr das gleiche Ergebnis, wenn man die Umrechnung auf das Volumen unterläßt. Die flachste Kammer ergibt dabei niedrigere Werte. Offenbar erfaßt die Zählung nicht die gesamte Tiefe der Kammern, sondern nur eine Flüssigkeitsschicht von geringerer Tiefe. Die Dicke der erfaßten Flüssigkeitsschicht scheint bei einer gegebenen Kammer konstant zu sein, ist aber nicht bekannt.

Es ist möglich, aber nicht erwiesen, daß die Zählung in der flachsten Kammer (0,01 mm) der wirklichen Zahl der Chylomikra in der Volumeinheit bereits nahekommt. Sicher sind die Zahlen der Chylomikra im Kubikmillimeter Serum sowohl beim Nüchternwert als auch während des alimentären Fettransportes viel größer als bisher angenommen.

Der technischen Assistentin, Fräulein L. Pohling, danke ich für ihre zuverlässige Mitarbeit.

Literatur

Brown, W. D.: Quart. J. exp. Physiol. **37**, 75 (1952).
Frazer, A. C., and H. C. Stewart: J. Physiol. (Lond.) **95**, 21 P u. 23 P (1939).
Henning, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik. München: Urban & Schwarzenberg 1959.
Jochims, J.: Klin. Wschr. **38**, 833 (1960), hier weitere Literatur.
— u. G. Doerks: Z. Kinderheilk. **77**, 278 (1955).

Professor Dr. J. Jochims,
Kinderklinik, Städtisches Krankenhaus Süd, Lübeck

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 207—212 (1961)

Aus der Kinderklinik am Städtischen Krankenhaus Süd in Lübeck
(Leiter: Prof. Dr. J. Jochims)

Erhöhte Nüchternwerte der Chylomikra im Blut von Frühgeborenen und Neugeborenen als Zeichen der Unreife*

Von

J. Jochims

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 5. August 1961)

Der Fettstoffwechsel scheint zu den werdenden Funktionen des Kindes zu gehören. Man ist sich aber noch nicht darüber einig, wie das zu verstehen sei (Schreier). Als Beitrag zur Lösung dieser Frage haben wir die morgendlichen Nüchternwerte der Chylomikra bei Frühgeborenen und bei jungen Säuglingen untersucht, um etwas über die Verweildauer der alimentären Lipämie zu erfahren.

Die Resorption der Fette ist, verglichen mit der von wasserlöslichen Verbindungen, ein langsamer Vorgang. Auch die Ablagerung des Fettes im Gewebe geht langsam vor sich (Zöllner). So ist es verständlich, daß nach dem Verzehr einer fetthaltigen Mahlzeit das Maximum des Neutralfettanstiegs im Blut im allgemeinen erst nach 2½—3 Std auftritt und daß sich die Kurve über viele Stunden hinzieht. Die alimentäre Lipämie, kenntlich z. B. an der Zahl der Chylomikra, stellt nach heutiger Auffassung (Dole und Mitarbeiter, Jochims) ein Transportphänomen dar. Dessen Intensität und Dauer hängt unter sonst vergleichbaren Bedingungen (gleiche Fettart und -menge, gleiche Relation Fett/Kohlenhydrat) sowohl von der Fettresorption als auch vom Abtransport des Fettes ab.

Es ist bisher üblich, die Beobachtung der alimentären Lipämie auf die ersten 5—6 Std nach der Testmahlzeit zu beschränken. Wir zeigen im Folgenden, daß auch die Verweildauer oder das beinahe vollständige Abklingen der Lipämie Beachtung verdient.

Methodik

Für eine solche Prüfung ist es nötig, daß der zeitliche Abstand zwischen der abendlichen Testmahlzeit und der morgendlichen Entnahme des Nüchternblutes ausreichend groß ist. Vom Erwachsenen kann man, ohne ihn zu belästigen, eine Nahrungspause von 12 Std verlangen. Bei unseren Säuglingen haben wir uns mit 10 Std begnügt (Blutentnahme um 8 Uhr morgens, Testmahlzeit am Abend vorher um 22 Uhr). Wir umgehen alle Pflegeschwierigkeiten mit dem Kunstgriff, daß wir

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Tabelle. *Die Testmahlzeit enthielt folgende Fettmengen, bezogen auf das Körpergewicht und auf die Körperoberfläche*

Reifegrad	Alter 3—10 Tage	11—20 Tage	21—30 Tage	31—40 Tage	41—50 Tage
Reife Neugeborene	0,4—0,8 g/kg KG 5—12 g/m² K.-Oberfl.	1—1,4 g/kg KG 15—23 g/m² Körperoberfläche			—
Frühgeborene, Geb.-Gew. über 2000 g	0,2—0,7 g/kg KG 3—9 g/m² K.-Oberfl.	0,7—0,9 g/kg KG 9—12 g/m² K.-Oberfl.	1—1,4 g/kg KG 13—20 g/m² Körperoberfläche		—
Frühgeborene, Geb.-Gew. bis 2000 g	—	0,6—1 g/kg KG 8—13 g/m² K.-Oberfl.	1—1,2 g/kg KG 12—16 g/m² K.-Oberfl.	1,1—1,4 g/kg KG 14—20 g/m² Körperoberfl.	

um 4 Uhr früh eine Zwischenmahlzeit reichen, die nur 6% Reisschleim mit 17% Nährzucker enthält.

Mit dieser kalorisch vollwertigen Kohlenhydratmahlzeit befriedigen wir das häufigere Nahrungsbedürfnis des jungen Kindes. Es ist möglich, daß diese Zwischenmahlzeit die Nüchternwerte der Chylomikra etwas herabsetzt, daß die Werte also im Grunde noch höher lägen, falls sie nach einer völligen Nahrungspause von 10 Std gewonnen würden, denn Eggstein hat bei Erwachsenen nach Gabe von Kohlenhydraten einen deutlichen Abfall der Neutralfette im Blut gesehen. Dieser Effekt dürfte für unsere Ergebnisse aber keine große Bedeutung haben, weil wir allen Kindern die Zwischenmahlzeit in gleicher Weise gegeben haben und weil es uns nur auf Vergleiche zwischen Kindern verschiedenen Alters und Reifegrades ankommt.

Die eigentliche Testmahlzeit besteht aus einer normalen Säuglingsnahrung, entweder aus roher Muttermilch oder aus unserer dem Fettgehalt der Frauenmilch angeglichenen Halbmilch mit 2% Baumwollsaatöl, die insgesamt 3,5% Fett enthält (Jochims). Da wir die Größe der Testmahlzeit nach dem Alter richten, steigt die gefütterte Fettmenge besonders in den ersten Lebenswochen rasch an.

Zur Auswertung unserer Versuche haben wir die Fettmenge der Testmahlzeit in Beziehung gesetzt zum Körpergewicht (KG) des Kindes und zu seiner Körperoberfläche (berechnet nach dem Nomogramm von Crawford). Die Einzelwerte sind in der Tabelle gruppenweise zusammengezogen. Bei ausgetragenen Neugeborenen wächst die Fettmenge der Testmahlzeit in den ersten Lebenstagen von 0,4 auf 0,8 g/kg KG, ab 11. Lebenstag liegt sie zwischen 1—1,4 g/kg KG. Bezogen auf die Körperoberfläche steigt sie in den ersten 10 Lebenstagen von 5—12 g/m², im

weiteren Verlauf liegt sie meistens zwischen 15—21 g/m², als Höchstwert berechneten wir 23 g/m².

Bei Frühgeborenen liegen die Zahlen merklich tiefer, besonders in den ersten 20 Lebenstagen. Sie steigen in diesem Zeitraum von 0,2—1 g/kg KG oder, bezogen auf die Körperoberfläche, von 3 auf 13 g/m² Oberfläche. Auch späterhin bleibt die Fettmenge im allgemeinen etwas niedriger.

Zur Blutentnahme brauchen wir nur wenige Tropfen, die wir durch Fersenstich erhalten. Die Zahl der Chylomikra im Serum haben wir mit der von uns weiter entwickelten Methode von Frazer u. Stewart ermittelt (Jochims u. Doerks). Zur Zählung diente wie bisher eine Thoma-Zählkammer von 0,1 mm Tiefe. Die daraus berechneten Zahlen stellen zwar, wie wir in einer vorangehenden Arbeit zeigen, nur relative Werte dar. Wir haben deshalb jetzt die Umrechnung auf die Volumeinheit fortgelassen. Die Zahlen sind auch ohne allen Bezug zu Vergleichszwecken, auf die es hier allein ankommt, gut brauchbar. Jede Untersuchung haben wir im Abstand von 1—2 Tagen unter gleichen Standardbedingungen wiederholt. Die beiden Einzelwerte haben wir zu einem Mittelwert vereinigt.

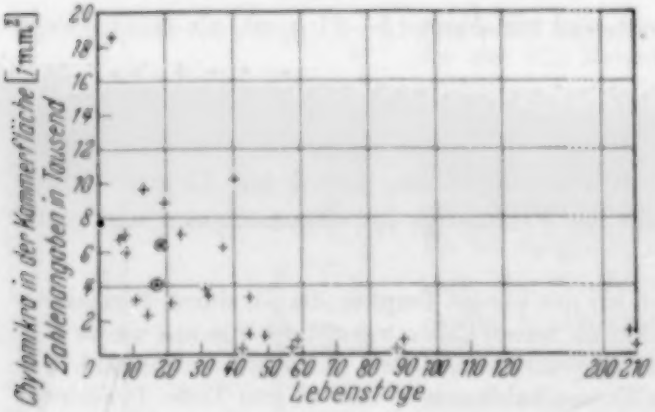
Wir verfügen über 26 Doppelbestimmungen von 22 reifen Neugeborenen und Kindern des 1. Trimenon sowie über 58 Doppelbestimmungen, die von 24 Frühgeborenen stammen. Die Frühgeborenen haben wir nach dem Geburtsgewicht unterteilt in kleine (bis 2000 g Geburtsgewicht) und größere (über 2000 g Geburtsgewicht).

Ergebnisse

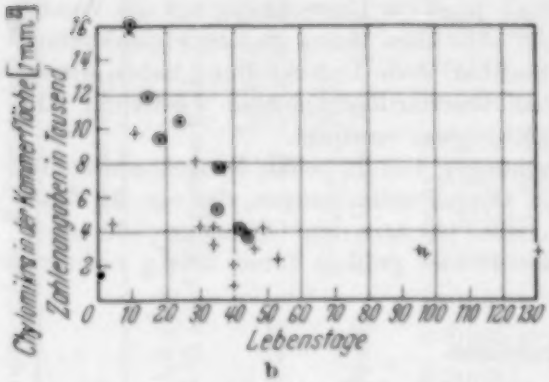
Die Vorfrage, ob frische rohe Muttermilch als Testmahlzeit zu anderen 10-Std-Werten führt als die mit Pflanzenöl auf den gleichen Fettgehalt gebrachte Halbmilch, können wir nur ungefähr beantworten. Wir hatten fast nur für Frühgeborene Muttermilch zur Verfügung, leider nicht genug, um damit eine systematische Prüfung durchzuführen. Wir begnügen uns mit der Feststellung, daß sich in Abb. 1 die 14 Werte, die sich auf Muttermilch beziehen, nicht von den übrigen Werten unterscheiden.

Zufällig sind vereinzelt auch andere Testmahlzeiten verwendet worden: einmal eine einfache Halbmilch (0,23 g Fett pro kg KG am 9. und 10. Lebenstag), und einmal Alete Nährstufe 1 (1 g Fett pro kg KG am 105. und 106. Lebenstag). Wir wollen aus diesen Einzeldaten keine allgemeinen Schlüsse ziehen, vermerken aber, daß sich auch die nach diesen Testmahlzeiten erhaltenen Nüchternwerte in den übrigen Verlauf der Werte einfügen.

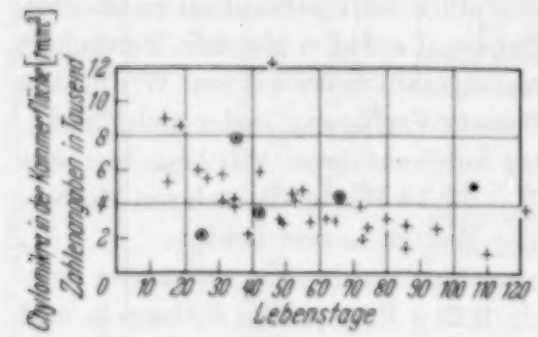
Im wesentlichen hängt es vom Lebensalter und Reifegrad der Kinder ab, wie hoch die Zahl der Chylomikra 10 Std nach der normalen Testmahlzeit ist. In den ersten Lebenswochen haben fast alle Kinder, Frühgeborene wie auch ausgetragene, ganz auffallend hohe Nüchternwerte. Diese sind 2—5mal so hoch wie im späteren Leben. Der Unterschied liegt weit außerhalb der Fehlergrenze, die $\pm 5\%$ beträgt. Wie Abb. 1a—c zeigt, fällt diese hohe Restlipämie mit steigendem Lebensalter allmählich ab. Bei reifen Kindern (Abb. 1a) gehen die Werte um den 45. Lebenstag



a



b



c

Abb. 1 a—c. Nüchternwerte der Chylomikra (10 Std nach einer Testmahlzeit) in Abhängigkeit vom Lebensalter. a bei ausgetragenen Kindern, b bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht über 2000 g, c bei Frühgeborenen mit einem niederen Geburtsgewicht bis 2000 g. ○ Testnahrung bestand aus Muttermilch, + Testnahrung bestand aus Halbmilch mit 2% Baumwollsaatöl, × Testnahrung bestand aus Halbmilch, • Testnahrung bestand aus Alete I, • vor jeglicher Nahrungszufuhr, gleich nach der Geburt (Einzelbestimmung)

auf den für das spätere Säuglingsalter üblichen Nüchternbereich herunter, dessen obere Grenze bei rund 3000 Chylomikra/mm² liegen dürfte. Nach unseren früheren Erfahrungen, die wir mit der gleichen Technik gewonnen haben, bewegen sich die Nüchternwerte älterer Säuglinge im allgemeinen zwischen 1800 und 2300 Chylomikra/mm². Etwas höhere Werte kamen damals nur in 7% der Fälle vor. Der Unterschied zu dem Verhalten der Neugeborenen ist also eindeutig.

Noch auffälliger verhalten sich die *Frühgeborenen*. Wenn sie ein niedriges Geburtsgewicht (bis 2000 g) hatten, dauert die Lebensperiode der hohen Nüchternwerte sehr lange (Abb. 1 c). Die Kurve senkt sich ganz allmählich etwa um den 80. Lebenstag zum Normalbereich. Bei den größeren Frühgeborenen (über 2000 g Geburtsgewicht) verläuft die Kurve (Abb. 1 b) ungefähr zwischen den beiden oben beschriebenen: die Nüchternwerte sind bis zum 50. Lebenstag erhöht. Den dann zu erwartenden Übergang in den Normalbereich haben wir nicht sicher erfaßt, weil die Kinder inzwischen entlassen worden sind.

Als Nebenbefund haben wir die Nüchternwerte von zwei Kindern gleich nach der Geburt noch vor der ersten Mahlzeit bestimmt: Ein Frühgeborenes hatte 1400, ein ausgetragenes Kind 7800 Chylomikra/mm².

Wenn wir die Altersabhängigkeit der Fettmenge, die in der Testmahlzeit gereicht worden ist, mit in die Betrachtung einbeziehen, ergibt sich

folgendes: Gerade in der ersten Lebenszeit war die Fettzufuhr viel geringer als später, und dennoch finden wir hier die höchsten Nüchternwerte. Wenn die Kinder einige Wochen älter geworden sind, haben sie trotz höherer Fettzufuhr niedrigere Nüchternwerte. Für diese Betrachtung ist es einerlei, ob wir die gefütterte Fettmenge auf das Körpergewicht des Kindes beziehen oder auf seine Oberfläche.

Diskussion

10 Std nach einer Testmahlzeit, die aus Muttermilch oder aus einer Halbmilch gleichen Fettgehaltes besteht, finden wir die Zahl der Chylomikra im Blut bei Neugeborenen in den ersten Lebenswochen, bei Frühgeborenen je nach dem Reifegrad noch längere Zeit deutlich erhöht. Die höchsten Werte beobachten wir in den ersten zwei Lebenswochen, obwohl die mit der Testmahlzeit gegebene Fettmenge zu dieser Zeit absolut und relativ gering ist. Da die Chylomikra fast nur aus langkettigen Neutralfetten bestehen, bedeutet die gefundene Restlipämie, daß diese jungen Säuglinge nüchtern vermehrt langkettige Neutralfette im Blut haben. Aus der Literatur sind uns sonst keine Untersuchungen über die Höhe des Neutralfettspiegels solcher Kinder bekannt.

Es liegt nahe, aus unseren Beobachtungen auf eine längere Verweildauer der alimentären Lipämie zu schließen und dies mit der werdenden Funktion des Fettstoffwechsels zu erklären. Wir vermuten irgendeine Verzögerung im Tempo des Fettransportes. Diese Verzögerung könnte auf verschiedenen Wegen zustandekommen.

a) Das *Tempo der Fettresorption* aus dem Darm kann verzögert sein. Aus Untersuchungen der Fettbilanz ist bekannt, daß Säuglinge im 1. Trimenon sowie Frühgeborene das Nahrungsfett schlecht ausnutzen (Literatur bei Droese u. Stolley). Zeitlich stimmt die Lebensperiode niederer Fettausnutzung ungefähr mit der unserer Restlipämie überein. Jedoch lassen sich diese beiden Größen im Grunde gar nicht miteinander vergleichen. Denn Bilanzen sagen nichts über das Tempo der Resorption aus. Nach Droese kann die ungenügende Gallensäureproduktion und eine Schwäche der Fermentbildung im Magen-Darmkanal die Emulgierung der Fette im Darm und damit ihre Resorption und Ausnutzung stören. Ob sich daraus auch Änderungen im Tempo der Resorption ergeben, ist nicht bekannt. Die Dünndarmpassage selbst dauert bei Frühgeborenen im allgemeinen nicht länger als bei anderen Säuglingen. Man müßte das Tempo der Fettresorption im einzelnen kennen. Dann würde sich erweisen, ob sich eine Resorptionsschwäche noch 10 Std nach der Mahlzeit in Form einer Restlipämie auswirken kann.

b) Der *Abtransport* der Chylomikra aus dem Blut und die Ablagerung der Fette in den Geweben kann langsamer geschehen. Diese Vorgänge werden weitgehend von der Leber reguliert. Nun hat man Gründe zu der

Annahme, daß die Leber bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen noch nicht die volle Reife erlangt hat. Als Zeichen einer gewissen Unreife der Leberzellen haben wir bereits die ungenügende Gallensäureproduktion der Frühgeborenen erwähnt. Man weiß aber nicht, ob sich die Unreife der Leberzellen auch auf die Partialfunktionen der intrahepatischen Verarbeitung der Fette erstreckt. Immerhin folgern Leone u. Macciotta aus ihren Untersuchungen des Fettstoffwechsels Frühgeborener eine geringe Leberinsuffizienz für tierische Fette.

c) Die *intravasale Klärung* der Lipämie könnte verlangsamt ablaufen. Untersuchungen darüber kennen wir für diese Altersstufe nicht. Es ist ohnehin noch nicht erwiesen, ob der Lipämieklärung unter physiologischen Verhältnissen, auch wenn wir einmal von Neugeborenen und Frühgeborenen absehen, überhaupt eine Bedeutung zukommt.

Zusammenfassung

1. 10 Std nach einer Testmahlzeit normalen Fettgehaltes (3,5%) befinden sich im Blut von Neugeborenen und Frühgeborenen erheblich mehr Chylomikra als im Blut älterer Säuglinge. So ist es bei ausgetragenen Kindern bis um den 45. Lebenstag, bei Frühgeborenen je nach Reifegrad bis zum 50. oder 80. Lebenstag. Man kann darin ein Zeichen der werdenden Funktion des Fettstoffwechsels sehen. Das Phänomen zeigt sich unabhängig davon, ob die Testmahlzeit aus frischer Muttermilch besteht oder aus einer mit Baumwollsaatöl versetzten Halbmilch, deren Fettgehalt dem der Frauenmilch angeglichen ist. Es dürfte sich um eine Restlipämie handeln, die noch von der verspätet oder unvollständig abklingenden alimentären Lipämie der Testmahlzeit herrührt.

2. Zur Erklärung dieser Eigentümlichkeit der Neugeborenen und Frühgeborenen werden Verzögerungen des Fettransportes diskutiert. Eine Verzögerung kann a) die Resorption, b) den Abtransport, c) die intravasale Klärung betreffen.

Der technischen Assistentin, Fräulein L. Pohling, danke ich für ihre zuverlässige Mitarbeit.

Literatur

Dole, V. P., A. T. James, I. P. Webb, M. R. Rizack and M. F. Sturman: J. clin. Invest. **38**, 1544 (1959).

Droese, W., u. H. Stolley: In Fr. Linneweh, Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Eggstein, M.: In J. Jochims, Die Bedeutung der Nahrungsfette in der Pädiatrie. Stuttgart: Enke 1961.

Jochims, J.: Klin. Wschr. **38**, 833 (1960).

— Dtsch. med. Wschr. **86**, 851 (1961)

— u. G. Doerks: Z. Kinderheilk. **77**, 278 (1953).

Leone, A., u. A. Macciotta: Ann. ital. Pediat. **11**, 271 (1958).

Schreier, K.: In Fr. Linneweh, Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Zöllner, N.: In J. Jochims, Die Bedeutung der Nahrungsfette in der Pädiatrie. Stuttgart: Enke 1961.

Professor Dr. J. Jochims, Kinderklinik, Städtisches Krankenhaus Süd, Lübeck

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 213—216 (1961)

Aus der Kinderklinik am Städtischen Krankenhaus Süd in Lübeck
(Leiter: Prof. Dr. J. Jochims)

Die alimentäre Lipämie junger Säuglinge und Frühgeborener bei Muttermilch und bei einer mit Walnußöl versetzten Halbmilch, Auszug aus dem Tagesprofil*

Von

J. Jochims

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 5. August 1961)

Die alimentäre Lipämie entsteht bekanntlich dadurch, daß Fettverdauung und -resorption schneller verlaufen als der Abtransport aus der Blutbahn. Dabei kommt eine deutliche Trübung im Serum zustande, kenntlich durch eine stark erhöhte Anzahl von Chylomikra. Der physiologische Sinn dieses Phänomens ist noch unbekannt. Vielleicht können Beobachtungen an natürlich ernährten Säuglingen zu seinem Verständnis beitragen.

I. Die alimentäre Lipämie bei natürlicher Ernährung

Zweifellos ist ungekochte Muttermilch die Optimalnahrung für den jungen Säugling. Auch für unsere Frühgeborenen, die nur mäßige Zeichen der Unreife boten und mindestens 9 Tage alt waren, dürfte frische Muttermilch dem Optimum nahekommen, mit der allgemeinen Einschränkung, daß jede orale Ernährung für Frühgeborene eigentlich einen Notbehelf darstellt.

Wir haben den Verlauf der alimentären Lipämie während der Einwirkung mehrerer Mahlzeiten untersucht und so die Gegebenheiten der täglichen Ernährungspraxis eingehalten.

Nach der üblichen Nachtpause haben wir in einer Beobachtungsreihe fünf Mahlzeiten im Abstand von 4 Std gefüttert, in einer anderen sechs Mahlzeiten im Abstand von 3 Std. Kurz vor der zweiten Tagesmahlzeit haben wir mit dem Zählen der Chylomikra im Serum begonnen. Wir zählen unter dem Phasenkontrastmikroskop mit einer Thoma-Zählkammer von 0,1 mm Tiefe. Wir haben diese Untersuchung stündlich wiederholt, im ganzen siebenmal nacheinander. So gewinnen wir einen 6¼stündigen Ausschnitt aus dem Tagesprofil der Lipämiekurve. Er enthält die Einwirkung von drei Mahlzeiten. Jede Untersuchung haben wir am nächsten Tage beim gleichen Kinde unter denselben Bedingungen abermals gemacht und aus den Verläufen der beiden Versuchstage das Mittel genommen.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

1. Unsere Lipämiekurven bei vierstündiger Fütterung stammen von acht jungen Säuglingen. Drei dieser Kinder waren zum normalen Termin geboren, fünf waren Frühgeborene, deren Geburtsgewicht zwischen 1890 und 2420 g lag. Das Alter dieser acht Kinder bewegte sich zwischen 1½ und 6 Wochen, mit einem Durchschnitt von 0,9 Monaten. Die Muttermilch wurde ungekocht in altersüblicher Menge mit der Flasche gefüttert, ihr Fettgehalt, bestimmt nach Rückert, betrug im Durchschnitt 3,3%. In den ersten 2 Lebenswochen waren die Nahrungsmengen noch gering, so daß die Fettmenge pro Mahlzeit nur 0,6—0,8 g Fett/kg KG ausmachte; später waren es im Durchschnitt 1,1 g Fett/kg KG.

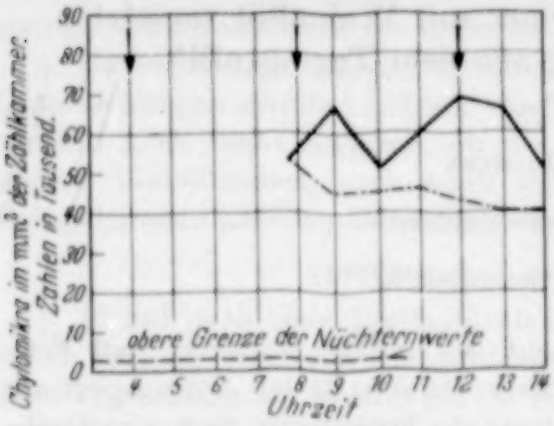


Abb. 1. 6¼-Std-Verlauf der alimentären Lipämie während der vierstündlichen Fütterung von Nahrungen normalen Fettgehalts. Durchschnittskurve von acht sehr jungen Säuglingen. Der Pfeil gibt die Fütterungszeit an. ——— Lipämie bei Ernährung mit Muttermilch, — — — Lipämie bei Ernährung mit Halbmilch + 2% Walnußöl

Abb. 1 zeigt den Durchschnittsverlauf der Lipämie der acht Beobachtungen: Alle diese jungen, mit Muttermilch ernährten Säuglinge haben eine starke alimentäre Lipämie, die während der ganzen Beobachtungszeit andauert. Das Serum sieht mehr oder weniger trübe aus. Die Größenordnung dieser andauernden Lipämie wird kenntlich durch den Hinweis, daß die Zahl der Chylomikra rund 30mal so groß ist, wie sie im echten Nüchternzustand wäre (s. u.). Im Laufe der aufeinanderfolgenden Mahlzeiten bleibt die Höhe der Lipämie im großen und ganzen ziemlich konstant, mit leichten unregelmäßigen Schwankungen. Da sich der Verlauf auch nicht von einem Tag zum anderen ändert, kommt keine eigentliche Kumulation in Form eines treppenförmigen Anstiegs zustande. Während der nächtlichen Nahrungspause wird die Lipämie bei diesen sehr jungen Kindern nur bis zu einem gewissen Grade, aber nicht völlig abklingen. Das haben wir mit der gleichen Technik in besonderen Versuchen (Jochims) festgestellt, aus denen hervorgeht, daß 10 Std nach der letzten fetthaltigen Abendmahlzeit immer noch drei- bis viermal soviel Chylomikra im Serum vorhanden sind wie bei älteren Säuglingen nach ebenso langer Nahrungspause. In der jetzigen Untersuchungsreihe haben wir aber nur eine 7—8stündige Nachtpause eingehalten.

2. In einer *zweiten Versuchsgruppe* haben wir im Abstand von 3 Std gefüttert. Zunächst haben wir sieben Frühgeborene im Alter zwischen ½ und 1 Monat geprüft. Ihr Geburtsgewicht lag zwischen 1600 und 2260 g. Weitere drei Frühgeborene haben wir kurz nacheinander mit beiden Fütterungsabständen (vier- und dreistündlich) untersucht. Wir fanden, daß die durchschnittliche Lipämiekurve bei kürzerem Abstand der Fütterung im Prinzip nicht anders verläuft als oben beschrieben.

Diskussion. Aus dem 6¼stündigen Ausschnitt des Tagesprofils läßt sich schließen, daß über den ganzen Tag eine anhaltende alimentäre

Dauerlipämie bestehen wird. Sie wird auch über Nacht nicht ganz abklingen. Sie entsteht unter weitgehend natürlichen Ernährungsbedingungen, bei Fütterung von Muttermilch, die allerdings in geregelten Zeitabständen und in regulierter Menge gegeben wird. Ob der Verlauf der Lipämie bei einer nur dem Hungergefühl des Kindes angepaßten Selbstregulierung der Nahrungszufuhr anders wäre, bleibt dahingestellt.

Unsere Beobachtungen bedeuten auf der einen Seite, daß eine solche Dauerlipämie für junge Säuglinge und Frühgeborene physiologisch ist. Bei dieser Feststellung sei zugleich daran erinnert, daß die natürliche Nahrung des jungen Säuglings zu 50% der Kalorien aus Fett besteht und damit erheblich fettreicher ist, als die Nahrung in allen späteren Altersstufen.

Auf der anderen Seite macht diese Beobachtung (zusammen mit dem bekannten Anstieg der Cholesterinester im Blut) das Entstehen der dem Säuglingsalter eigentümlichen Veränderungen an den großen Gefäßen verständlich. Kube u. Ssolowjew haben in 85% aller Säuglinge, die im Alter von 1—6 Monaten verstorben sind, eine streifige Intimaverfettung der Aorta gefunden. Sie war nur dann selten vorhanden, wenn die Kinder bereits während des ersten Lebensmonats gestorben oder tot geboren waren (weitere Literatur bei Fomon). Diese Atheromatose verschwindet bald wieder von selbst. Es ist keine echte Atherosklerose, sondern ein Ausdruck einer einfachen Fettspeicherung, also eine mechanische Folge des vorübergehend sehr reichlichen Fettangebotes.

II. Die alimentäre Lipämie bei einer Halbmilchnahrung mit 2% Walnußöl

In einer früheren Arbeit (Jochims) haben wir die alimentäre Lipämie bei verschiedenen Pflanzenölen vergleichend untersucht. Wir haben diese in einer Menge von 2% zu einer aus Kuhmilch bereiteten Halbmilchnahrung gegeben. Wir haben festgestellt, daß Walnußöl beim Säugling eine besonders starke und langdauernde Lipämie erzeugt. Es fehlte bisher noch ein diesbezüglicher Vergleich mit der Lipämie bei Muttermilch. Diesen Vergleich holen wir jetzt nach.

Bei denselben Säuglingen und Frühgeborenen, deren Lipämiekurve bei Muttermilch wir im Abschnitt I, 1 beschrieben, haben wir wenige Tage nachher oder vorher die Lipämiekurve bestimmt, die bei Fütterung der Halbmilchnahrung mit 2% Walnußöl entsteht. (Die Nahrung enthält außerdem 4% Milchzucker und 2½% Mondamin.) Die Versuchsanordnung gestattet einen unmittelbaren Vergleich. Denn a): Beide Nahrungen haben praktisch denselben Fettgehalt (3,3% in der rohen Muttermilch, während die Halbmilch mit Walnußöl 3,5% Fett enthält), b) sie wurden jeweils in übereinstimmender Menge gefüttert; c) der Verlauf der alimentären Lipämie bei beiden Nahrungen wurde paarweise an denselben

Kindern bestimmt, so daß sich individuelle Besonderheiten der Lipämiekurven aufheben.

Die durchschnittliche Lipämiekurve nach 4stündlicher Fütterung der walnußölhaltigen Nahrung ist in Abb. 1 gemeinsam mit der bei Muttermilch gefundenen dargestellt. Es zeigt sich, daß bei Ernährung mit Walnußöl ebenfalls eine hohe und ziemlich konstante alimentäre Lipämie entsteht. Die Durchschnittskurve verläuft etwas aber nicht wesentlich niedriger als bei Muttermilch. Demnach ist die Lipämie nach Walnußöl, die uns früher beim Vergleich mehrerer Pflanzenöle als besonders hoch aufgefallen war, gar nichts Außergewöhnliches oder gar Bedenkliches. Sie kommt dem physiologischen Befund bei natürlicher Ernährung sehr nahe.

Zusammenfassung

1. Junge Säuglinge und Frühgeborene haben bei 4stündlicher Fütterung mit frischer Muttermilch eine von Mahlzeit zu Mahlzeit fortdauernde hohe alimentäre Lipämie. Das ist offenbar physiologisch. Es macht auch das Entstehen der bekannten Intimaverfettung der Aorta junger Säuglinge verständlich.

2. Die Lipämie nach Fütterung einer Halbmilch mit 2% Walnußöl, die wir früher beim Vergleich verschiedener Pflanzenöle als besonders hoch beurteilt hatten, unterscheidet sich praktisch nicht von der Lipämie, die bei natürlicher Ernährung zustandekommt.

Der technischen Assistentin Fräulein L. Pohling danke ich für ihre zuverlässige Mitarbeit.

Literatur

Fomon, S. J., u. D. J. Bartels: A. M. A. Amer. J. Dis Child. **99**, 27 (1960).
Jochims, J.: Klin. Wschr. **38**, 833 (1960).
— Z. Kinderheilk. **86**, 207 (1961).
Kube, N., u. A. Ssolowjew: Frankfurt. Z. Path. **40**, 302 (1930); ref. in Zbl. Kinderheilk. **25**, 114 (1931).

Professor Dr. J. Jochims, Kinderklinik, Städtisches Krankenhaus Süd, Lübeck

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 217—232 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. B. DE RUDDER)

Aldosteronbehandlung bei kongenitalem Salzverlustsyndrom

Kasuistische Mitteilung

Von

GÜNTER ERCHE

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. August 1961)

Im bisher vorliegenden Schrifttum wurden noch keine Erfahrungen über eine langzeitige Aldosteronbehandlung bei kongenitalem Salzverlustsyndrom (SVS) mitgeteilt.

Im Folgenden wird über einen Säugling berichtet, der seit über 6 Monaten wegen eines SVS in unserer Überwachung steht und dabei seit der 5. Lebenswoche mit Aldosteron behandelt wird.

Ätiologie — Pathogenese

Das kongenitale adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine rezessiv erbliche Störung der Nebennierenrinden-Funktion. Ursache des AGS ist eine relative Unfähigkeit der NNR, die vollständige Synthese des Hydrocortisons in ausreichendem Maße durchzuführen. Hieraus resultiert ein erniedrigter Hydrocortisonspiegel des Blutes, der seinerseits einen kompensatorischen Anstieg der ACTH-Sekretion mit daraus resultierender Hyperplasie der NNR zur Folge hat. Trotz dieser vermehrten Stimulation der NNR gelingt es nicht, den Hydrocortisonspiegel des Blutes völlig den Bedürfnissen des Organismus anzupassen. Es herrscht damit ein Zustand einer in den meisten Fällen kompensierten NNR-Insuffizienz, so daß Addisonsymptome, wie Adynamie, Hypotonie und Anorexie gewöhnlich nicht zum Bilde des AGS gehören. Immer aber resultiert aus der überhöhten ACTH-Sekretion eine stark vermehrte Sekretion von NNR-Androgenen, die bei Mädchen zur Vermännlichung des Genitale, bei Knaben zur Makrogenitosomia praecox mit Pseudopubertas praecox führt.

Die im Harn vermehrt ausgeschiedenen Androgene können durch Bestimmung der 17-ketosteroide nachgewiesen werden. Letztere sind beim AGS signifikant erhöht und erreichen bzw. überschreiten dabei die bei Erwachsenen gefundenen Werte.

Der erhöhte Blutspiegel androgener Hormone und die dadurch bedingte vermehrte Urinausscheidung von 17-Ketosteroiden ist dabei nicht nur Folge vermehrter Produktion echter NNR-Steroide mit sexuell prägenden Eigenschaften, sondern zu einem großen Teil durch die gestörte Cortisolsynthese mit reichlichem Anfall von Metaboliten des Glucocorticoid-Stoffwechsels bedingt.

Aus der Tatsache, daß das AGS im frühen Kindesalter oft nicht erkannt wird, ergeben sich recht unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes.

Das von GRUMBACH u. CHILDS bei 635000 Kindern weißer Rasse ermittelte Verhältnis von 1:58000 dürfte daher für das AGS auch nur als Mindestwert aufzufassen sein.

Auch die scheinbare Mädchenwendigkeit des AGS, wobei an Hand der im Schrifttum niedergelegten Kasuistik das Verhältnis Knaben zu Mädchen mit 1:2 bis 1:8 gegeben scheint, dürfte zweifellos darauf zurückzuführen sein, daß das Krankheitsbild bei Mädchen zum Pseudohermaphroditismus führt und somit leichter diagnostizierbar ist als bei Knaben, deren Genitale bei Geburt unauffällig ist und die erst im Kleinkindalter durch Pseudopubertas praecox und beschleunigtes Längenwachstum auffallen. Dabei können die Zeichen der Vermännlichung bei Mädchen schon bei Geburt so stark ausgeprägt sein, daß eine Fehlbestimmung der Geschlechtszugehörigkeit unterlaufen kann bzw. eine Geschlechtsbestimmung ohne eingehende Untersuchungen (Hormonausscheidung, Geschlechtschromatin u. a. m.) unmöglich ist.

Neben dem unkomplizierten AGS gibt es nun aber Verlaufsformen, die mit erheblichen Salzverlusten einhergehen. Dabei treten infolge starker Natriumverluste bei gleichzeitiger Kaliumretention regelrechte Addisonkrisen auf. Dieses kongenitale Salzverlustsyndrom (SVS) stellt im Gegensatz zum „AGS mit Hypertonie" keine vom AGS mit Sicherheit ätiologisch abgrenzbare Sonderform dar, obwohl in einer Geschwisterreihe oder Sippe AGS und SVS bisher nie gemeinsam beobachtet wurden.

Auf Grund der heutigen Erkenntnisse darf angenommen werden, daß die *Regulation des Na-, K- und Wasserhaushaltes durch zwei antagonistische Hormone* erfolgt, die beide in der NNR synthetisiert werden. Die Sekretion dieser Hormone unterliegt dabei erwartungsgemäß verschiedenen Regulationsmechanismen.

So ist die Produktion des Na-retinierenden Hormons (Aldosteron) weitgehend ACTH-unabhängig. Seine Steuerung erfolgt über die Volumenreceptoren — Hypothalamus — glumerulotropes Hormon. Hingegen unterliegt das Na-diuretische Hormon (saltlosing factor) (KLEIN, PRADER et al.) der Regulation durch ACTH. Die beim SVS auftretenden Salzverluste sind nicht durch Störungen der Aldosteronsynthese bedingt, sondern stellen eine Unfähigkeit des Organismus dar, die infolge ACTH vermehrte Ausschüttung von Na-diuretischem Hormon durch Steigerung der Aldosteronproduktion zu kompensieren.

SCHAEFER u. SOUCHON konnten bei einem 14 Wochen alten Säugling mit SVS den Nachweis einer stark erhöhten Aldosteronsekretion erbringen, obwohl das Kind mit Cortexon behandelt wurde, was erfahrungsgemäß die Aldosteronproduktion bremst. Die Aldosteronausscheidung im 24 Std-Urin betrug dabei 9,1 γ, gegenüber durchschnittlich 2,5 γ bei gleichalten, gesunden Säuglingen. Das SVS ist demnach ein infolge normaler oder erhöhter, aber für den Bedarf unzureichender Aldosteronproduktion dekompensiertes AGS (BIERICH).

Für diese Annahme lassen sich auch aus klinischer Sicht mehrere Argumente anführen:

1. Auch beim AGS sind Salzverlustkrisen durch Stress oder Provokationsversuch mit ACTH auszulösen.

2. Übergänge zwischen AGS und SVS sind mehrfach beobachtet worden.

3. Durch Kochsalzbeschränkung lassen sich beim AGS negative Salzbilanzen erzielen.

4. Auf Grund steigender Aldosteronproduktion kommt es bei der Mehrzahl der Kinder mit SVS in zunehmendem Alter, meist im 2.—3. Lebensjahr, zu einer Bilanzierung des Salzhaushaltes.

Es ist natürlich naheliegend einen quantitativen Zusammenhang zwischen AGS und SVS zu vermuten und für Fälle mit stark gesteigerter ACTH-Produktion und hoher 17-Ketosteroidausscheidung eher ein SVS zu erwarten als bei Schwachformen des AGS. Für die Mehrzahl der Fälle scheint dieser Zusammenhang auch gegeben. Meist wurden die stärksten Grade der Vermännlichung bei Mädchen in Verbindung mit einem SVS gesehen (Prader 1958). Entsprechend zeigen auch die Nebennieren von Kindern mit SVS extreme Vergrößerungen (sog. cerebriforme NNR-Hyperplasie).

Daneben gibt es aber auch einzelne kasuistische Mitteilungen (Jaudon 1950, Knudson 1951), bei denen das SVS ohne oder mit nur geringen Virilisierungserscheinungen auftrat. Andererseits wurden Salzmangelerscheinungen auch bei einigen Fällen vermißt, bei denen die hochgradig virilisierten Genitalien eine stark vermehrte ACTH- und Androgensekretion vermuten ließen.

Aus diesen Befunden darf wohl gefolgert werden, daß weder die Produktion des Na-diuretischen Hormons noch die der Androgene der Größenordnung der Grundstörung parallel gehen muß. Hiermit in Übereinklang steht auch die klinische Beobachtung, daß nämlich bei der heute üblichen Behandlung des SVS mit Cortison oder seinen Derivaten die Normalisierung der 17-Ketosteroidausscheidung infolge Abbremsung der ACTH-Sekretion nicht zu einer Bilanzierung des Salzhaushaltes führt, obgleich eine Zurückdrängung der Salzverluste durch alleinige Behandlung mit Cortison sicher zu erreichen ist.

Klinisches Bild

Das SVS tritt bei einem Drittel der Fälle von AGS auf. Die Krankheit beginnt unter dem Bilde einer schweren Ernährungsstörung in der 1.—2. Lebenswoche. Nur in wenigen Fällen trat das SVS bereits in den ersten Lebenstagen oder aber nach der 5. Lebenswoche in Erscheinung. (Umfassende Kasuistik von Iversen.)

Olivi und Mitarbeiter untersuchten die Aldosteronausscheidung gesunder Säuglinge und fanden, daß das Neugeborene bis zum 16. Lebenstag durchschnittlich 11,11 γ Aldosteron innerhalb 24 Std ausscheidet und daß dieser Wert in der Folge rasch abfällt und bis zur 24. Lebenswoche durchschnittlich 2,5 γ im 24 Std-Harn beträgt. Es dürfte naheliegend sein, einen Zusammenhang zwischen dem Abfall der relativ hohen Aldosteronausscheidung in der Neugeborenenperiode und dem Zeitpunkt der Manifestation des SVS zu vermuten.

Als erstes Zeichen der Erkrankung tritt für gewöhnlich eine Anorexie in Erscheinung, etwas später Erbrechen und Exsiccose. Das Erbrechen kann dabei ausgesprochen explosiven Charakter zeigen, weshalb das SVS auch als Pseudopylorusstenose bezeichnet wird. Ein Frühsymptom der Erkrankung ist auch die mangelnde Vitalität der Kinder, die sich im weiteren Verlauf bis zur Apathie steigert. Infolge renaler Natrium- und Alkaliverluste, oft in Verbindung mit durchfälligen Stühlen, kommt es zur Bluteindickung mit Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit sowie Acidose. Klinisch entsteht so das Bild einer Toxicose mit den Symptomen des Kreislaufversagens. Krisenhafte Verschlechterungen, oft ohne erkennbare Ursache, führen zur Bradykardie, Herzarrhythmie, Bewußtlosigkeit und Krämpfen und enden in vielen Fällen tödlich. Ursache dieser Krisen ist eine akute Steigerung des Blutkaliumspiegels, der beim SVS ohnehin erhöht ist und der u. a. auch eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie mit Erlöschen der Reflexe bedingen kann. Iversen stellte fest, daß das SVS ohne spezifische Therapie stets zum Tode geführt hat.

Eigene Beobachtung

G. H. (Arch. Nr. VIII/29, 1961). 32 Tage alter männlicher Säugling kommt schwerkrank, exsikkiert, grau-blaß, mit nur schwach auslösbaren Reflexen, jedoch noch unauffälliger Tonuslage, als Verdacht auf Pylorospasmus zur Aufnahme.

Es handelt sich um das zweite Kind gesunder Eltern. Der zweijährige Bruder des Patienten ist nach Angaben der Eltern gesund[1]. Geburt und Schwangerschaftsverlauf unauffällig. Bereits auf der Neugeborenenabteilung fiel das Kind durch mangelnde Vitalität auf, habe schlecht getrunken und sei auch in der Folgezeit — trotz Vollstillung — sehr schlecht gediehen. Anfang der 4. Lebenswoche tritt häufiges, schwallartiges Erbrechen auf.

Auf zweimalige Stoßinfusion mit Ringer-Traubenzuckerlösung erholt sich der Säugling nicht. Versuchsweise Fütterung löst heftiges, schwallartiges Erbrechen mit geringer Blutbeimengung aus. Der Säugling ist auffallend apathisch. Eine Blutentnahme gelingt auf Grund erheblicher Bluteindickung bei sehr schlechten Kreislaufverhältnissen nicht. Erst unter i. v.-Dauertropfinfusion mit einer 0,33% NaCl-Sol. mit 5% Laevulose kommt die Diurese in Gang, wobei im Urin eine hohe Chloridausscheidung ($AgNO_3$-Probe) auffällt. Nunmehr gelingt auch, bei allerdings noch immer bestehender Hypovolämie, eine Blutentnahme, wobei eine flammenfotometrische Bestimmung folgende Werte ergibt: Serum-Natrium 231 mg-%, Serum-Kalium 25,2 mg-%.

Während der Kaliumwert zwar auffällig hoch, aber auf Grund der Bluteindickung nur bedingt verwertbar erscheint, ist die erhebliche Senkung des Natriumspiegels *bei anhaltend hoher Chloridausscheidung* im Urin sehr verdächtig auf das Vorliegen eines SVS.

Kurze Zeit nach der Aufnahme kommt es zu einer krisenhaften Verschlechterung mit Temperaturabfall bis auf 35°C. Erlöschen der tiefen Sehnenreflexe und Bradykardie. Es wird daher mit einer parenteralen Prednisonbehandlung (4 mg/kg Körpergewicht/24 Std) bei i. v.-Dauertropfinfusion mit Ringer-Lactat-Sol. begonnen. Darunter wird die Krise überwunden, wenn auch das Allgemeinbefinden nicht entscheidend gebessert erscheint.

Flammenfotometrische Kontrollen zeigen einen weiteren Anstieg des Kaliums bis auf 27,8 mg-%, bei unverändert niedrigem Natrium (226 mg-%). Rest N: 57 mg%, Harnsäure: 3,4 mg-%, Gesamteiweiß 5,9 g-% mit unauffälligen Fraktionen bei elektrophoretischer Trennung.

36 Std nach Beginn der Prednisonbehandlung beträgt die 17-Ketosteroidausscheidung im 24 Std-Urin 8,73 mg, am Tage darauf nur noch 3,42 mg.

48 Std nach Beginn der Glucocorticoid-Behandlung wird mit parenteraler Aldosteronmedikation begonnen[2]. Hierunter bessert sich das Kind sehr rasch, wird lebhaft, rosig, trinkt spontan, erbricht nicht mehr, so daß auf Flaschenmahlzeiten übergegangen werden kann.

Zu Beginn der 3. Behandlungswoche führt ein interkurrenter Infekt zu einer doppelseitigen Bronchopneumonie, die unter Behandlung mit Chloramphenicol und Erythromycin komplikationslos verläuft. Der Salzhaushalt blieb dabei, allerdings unter bewußter Beibehaltung der initial hohen Prednisondosis sowie $2 \times 0{,}2$ mg Aldosteron-Öl (i. m.) bei gleichzeitigen oralen Salzzulagen (s. u.) bilanziert.

Im weiteren Verlauf wurde von parenteraler auf orale Aldosteronmedikation übergegangen und das Prednison schrittweise reduziert. Unter regelmäßiger Kontrolle der 17-Ketosteroidausscheidung[3], des Blutionogramms sowie des EKG wurde

[1] Eine klinische Untersuchung dieses Kindes war aus technischen Gründen bisher nicht möglich.

[2] Der Fa. CIBA AG., insbesondere Herrn Dr. H. G. BÜCKEN, sei hiermit für die rasche Hilfe und freundliche Überlassung von Versuchsmengen des Präparates Aldocorten herzlichst gedankt.

[3] Die Bestimmung der 17-Ketosteroide wurde von Herrn Prof. Dr. E. F. PFEIFFER 1. Medizinische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. F. HOFF) durchgeführt.

als Dauermedikation 1,5 mg Prednison sowie 0,75 mg Aldosteron (jeweils verteilt auf drei Einzeldosen innerhalb 24 Std) ermittelt. Gleichzeitig erhielt der Säugling 5×1 cm³ der angegebenen Salzlösung per os. (NaCl 100,0/Na-laktat 50% 200,0/Aqu. dest. ad 500,0). Unter dieser Behandlung lag die 17-Ketosteroidausscheidung unter 1 mg/24 Std, Serum-Natrium um 320 mg/%, Serum-Kalium um 18,6 mg-%.

Besonderheiten. Nach Abklingen der interkurrenten Pneumonie reduzierten wir das Prednison von 10 auf 7,5 mg/die. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide blieb darunter bei mehreren Kontrollen unverändert und lag zwischen 1,68 und 1,94 mg/24 Std. Hingegen trat 48 Std nach Dosisreduzierung eine erneute Addisonkrise auf. Der Serum-Kaliumspiegel stieg bis auf Werte um 27 mg-%. Der Säugling war apathisch, hypoton und zeigte abgeschwächte Reflexe. Erst durch Steigerung des Aldosterons von $2 \times 0{,}2$ mg auf $3 \times 0{,}8$ mg konnte der Salzhaushalt wieder bilanziert werden. Die Dosis mußte also um das sechsfache gesteigert werden. Es handelt sich hierbei um die bereits beschriebene unterschiedliche Reaktion der NNR auf die Prednisontherapie, wobei die Sekretion des Na-diuretischen Hormons nicht der der Androgene parallel ging. Im weiteren Verlauf blieb die erforderliche Aldosterondosis trotz fortlaufender Reduzierung des Prednisons konstant und konnte später sogar bis auf 0,75 mg/die vermindert werden.

Bei völlig ausgeglichenem Salzhaushalt, unter 1 mg Prednison und 0,75 mg Aldosteron, sowie einer normalen 17-Ketosteroidausscheidung (unter 1 mg/24 Std) wurde in der 16. Behandlungswoche das Aldosteron versuchsweise abgesetzt. Bereits am nächsten Tag war eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen, die auch in den folgenden Tagen anhielt. 85 Std nach Absetzen des Aldosterons betrug das Serum-Kalium 27,6 mg-%, das Serum-Natrium 308 mg-%. Die Hyperkaliämie zeigt sich deutlich im EKG Nr. 1 (Abb. 1). Die Ableitungen AI, —aVR, AII weisen schmalbasige, spitze und hohe T-Wellen auf. Frequenz: um 150/min, QT:0,26 sec (im Normbereich).

Der Säugling erhielt daraufhin 0,5 mg Aldosteron-TMA. 20 Std später liegt das Serum-Kalium um 23,6 mg-%, das Serum-Natrium um 292 mg-%.

EKG Nr. 2 (Abb. 1) zeigt den Rückgang der intracellulären Hyperkaliämie. Frequenz: um 150/min, QT: 0,265 sec.

Auch in diesem Fall war trotz Normalisierung der 17-Ketosteroidausscheidung und Salzzulagen ein Absetzen des Mineralocorticoids nicht möglich.

Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen konnte PRADER durch alleinige Behandlung mit Glucocorticoiden und Na-Salzzulagen bei seinen Fällen mit SVS gute Erfolge erzielen. Allerdings sind zur Bilanzierung des Salzhaushaltes relativ große, wenn auch für den Einzelfall unterschiedliche Salzmengen erforderlich, was erfahrungsgemäß bei einigen Kindern zur Nahrungsverweigerung und Erbrechen führt. Der Kaliumhaushalt wird durch diese Behandlungsart zumeist nicht optimal reguliert. Stressreaktionen können daher leicht eine erneute Entgleisung des Elekrolythaushaltes auslösen. In vielen Fällen, wie auch in dem vorliegenden, ist daher eine zusätzliche Behandlung mit Mineralocorticoiden nicht nur während einer Addisonkrise, sondern auch für den Erhaltungsbedarf erforderlich. Die Kombination von Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Behandlung sowie Na-Salzzulagen dürfte daher heute die gebräuchlichste Art der Therapie darstellen.

Da das dem SVS zugrundeliegende AGS eine Behandlung mit Glucocorticoiden in jedem Fall erforderlich macht und durch diese der Bedarf an Mineralocorticoiden erheblich vermindert wird, erscheint uns eine alleinige Behandlung mit Mineralocorticoiden mit nachfolgender Glucocorticoid-Medikation als wenig zweckmäßig. Erfahrungen darüber liegen u. a. von SCHAEFER u. SOUCHON vor. Generell empfiehlt es sich, als Salzzulage ein Natriumsalzgemisch und kein reines Kochsalz zu verordnen, da die Natrium- und Alkaliverluste beim SVS im Vordergrund stehen, was eine Acidoseneigung bedingt.

Als Substanz mit Mineralocorticoid-Wirkung stand bisher für therapeutische Zwecke nur *Cortexon* (Des-Oxy-Corticosteron) zur Verfügung. Ein ganz entscheidender Nachteil dieses Steroids ist die Unmöglichkeit peroraler Medikation bei Säuglingen und Kleinkindern. Nur bei sublingualer Resorption, wie sie bei Erwachsenen

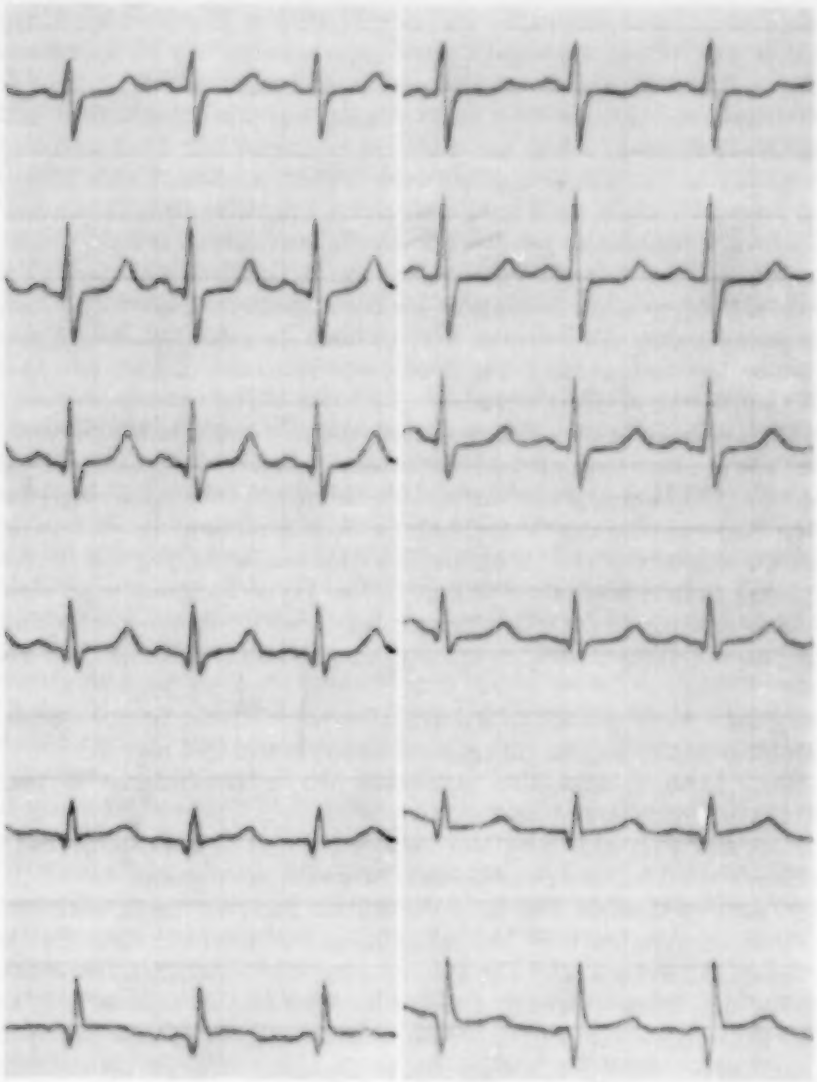


Abb. 1. EKG Nr. 1. 85 Std nach Absetzen des Aldosterons

aVL
AI
-aVR
AII
aVF
AIII

EKG Nr. 2. 20 Std nach Gabe von 0,5 mg Aldosteron-TMA

möglich wird, ist ein Behandlungseffekt zu erwarten. Bei Resorption aus dem Darm wird Cortexon infolge Leberpassage weitgehend inaktiviert.

Die bei Addisonkranken häufig in Erscheinung tretenden schweren Folgen einer Cortexon-Überdosierung sind bei Kindern mit SVS bislang nicht beobachtet worden, wenn auch Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes mit Ödembildung als Folge einer Überdosierung auftreten können. Grund hierfür dürfte die Kompensationsfähigkeit der beim SVS nur partiell gestörten NNR-Funktion sein (Na-diuretisches

Hormon). Die im allgemeinen abrupte Wirkung des Cortexons auf den Salzhaushalt in Verbindung mit der Notwendigkeit einer parenteralen Applikation, intensivierte die Bemühungen zur Gewinnung des physiologischen Mineralocorticoids der NNR.

Aldosteron (18-Oxo-Corticosteron) stellt den Hauptvertreter der NNR-Mineralocortiocoide dar. Sein Anteil an der gesamten NNR-Sekretion beträgt normalerweise 1%. Es fördert im distalen Tubulus der Niere die Rückresorption von Na-Ionen, die dabei gegen K- und H-Ionen ausgetauscht werden. Entsprechende Wirkungen übt es aber auch an den den Grenzflächen anderer Körper zellen aus. Aldosteronmangel führt daher u. a. zu intra- wie extracellulärem Natriumverlust und Kaliumanstieg und somit zu Hypovolämie, Hypotonie und Hämokonzentration. Wird Patienten in einer Addisonkrise Aldosteron verabreicht, so kommt es zu einem Anstieg des intracellulären Natriums und Abfall des Kaliums. Durch diesen initialen Kationentransfer entsteht eine vorübergehende Steigerung des Serum-Kaliumspiegels und Verminderung des Serum-Natriumspiegels, also eine scheinbar paradoxe Reaktion.

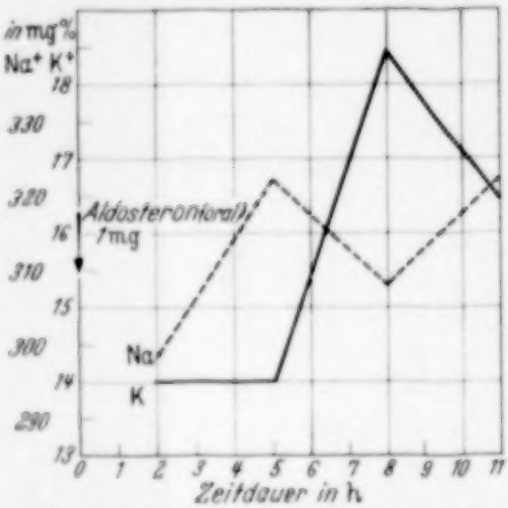


Abb. 2. Verhalten der Serumspiegel von Natrium und Kalium nach oraler Gabe von 1 mg Aldosteron. Flammenfotometrische Kontrollen in stündlichen Abständen zeigen 8 Std nach Applikation das Eintreten eines Kationentransfers und damit das Ende der Aldosteronwirkung

Im Folgenden möchten wir über unsere eigenen Erfahrungen mit dem Präparat *Aldocorten* (CIBA) (Aldosteron) berichten, das in nächster Zeit in ausreichenden Mengen für therapeutische Zwecke zur Verfügung stehen wird[1].

Wie Koczorek und Mitarbeiter nachweisen konnten, wird durch Aldosteron und seine Metaboliten die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht verändert. Dieser Befund ist von entscheidender Bedeutung bei der Behandlung des SVS. Wie zu erwarten, zeigte Aldocorten in wäßriger Lösung (d-Aldosteron-acetat) einen intensiven und raschen Wirkungseintritt, bei nur kurzer Wirkungsdauer. Signifikante Unterschiede in bezug auf die Wirkungsdauer und -intensität bei wahlweiser i. v., i. m. oder s. c. Verabreichung konnten wir nicht feststellen. Die günstigsten Erfahrungen mit der wäßrigen Präparation machten wir bei Anwendung in Form einer

[1] *Aldocorten* stand uns als wäßrige und ölige Lösung, später auch in Form von Tabletten und als TMA-Ester zur Verfügung. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsintensität und -dauer dieser Präparate mußten zwangsläufig vorgenommen werden, da Mitteilungen hierüber nicht vorlagen.

		3a	4a	5a
Frequ./min		158—168	166—170	146
Abl. A II in sec	P	0,07	0,07	0,07
	PQ	0,11	0,10	0,11
	QRS	0,07	0,07	0,07
	QT	0,25	0,24	—0,26

Abb. 3. Extremitätenableitungen: Verhalten bei Aldosteron-Überdosierung. Nr. 3a: Normaler Erregungsablauf bei ausgeglichenem Salzhaushalt unter Dauermedikation von 0,75 mg Aldosteron/24 Std. Nr. 4a: 24 Std nach Verdoppelung der Aldosterondosis (1,5 mg/24 Std). Nr. 5a: Auch nach Steigerung der Aldosterondosis auf 2,25 mg/24 Std ist der Erregungsablauf praktisch unverändert

i. v.-Dauertropfinfusion zur Überwindung einer Addisonkrise, wodurch ein relativ konstanter Blutspiegel des Präparates über einen längeren Zeitraum gewährleistet wird.

Aldocorten in öliger Lösung (d-l-21-0-acetyl-Aldosteron) sowie in Tablettenform (d-Aldosteron-acetat) zeigte sich von *gleicher* Wirkungs-

		3 b	4 b	5 b
ENB in sec	V 3r	0,035	0,035	0,035—(0,04)
	V 1	0,035	—0,035	0,035
	V 6	0,025	0,025	0,025
R-S-Quotient	V 1	3,6	3,0	3,0
	V 5	1,5	1,6	1,5
	V 6	1,8	2,4	2,0

Abb. 4. Wilsonableitungen: Verhalten bei Aldosteron-Überdosierung (Numerierung entsprechend dem Zeitpunkt der Extremitätenableitungen)

stärke und -Dauer[1]. Der Wirkungseintritt scheint bei peroraler Medikation zudem etwas rascher, so daß zur Dauerbehandlung den Tabletten absolut der Vorzug zu geben ist. Die Wirkung einer einmaligen, ausreichenden

[1] Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen stehen einzelne, bislang noch nicht publizierte Beobachtungen über die Aldosteronbehandlung erwachsener *Addison*-patienten, wobei das Verhältnis der Wirkungsstärke zwischen öliger Lösung und Tabletten ca. mit 1:4 ermittelt wurde.

oralen Gabe erstreckt sich dabei auf einen Zeitraum von ca. 6 Std (s. graphische Darstellung, Abb. 2). 8 Std nach oraler Applikation tritt ein Kationentransfer ein, der hierbei in Umkehrung des Versuches zum Abfall des Kaliums und Anstieg des Natriums im Serum führt.

Obwohl die Wirkungsdauer der öligen Lösung sowie der Tabletten nur etwa 6 Std beträgt, darf eine Verteilung der erforderlichen Gesamtdosis auf drei Einzeldosen innerhalb 24 Std als ausreichend betrachtet werden. Jedenfalls waren sichere EKG-Veränderungen im Sinne einer Hyperkaliämie 8 Std nach oraler Gabe einer Einzeldosis noch nicht faßbar. Sollte eine orale Medikation des Präparates vorübergehend, z. B. infolge Erbrechens, unmöglich sein, so empfiehlt sich die Anwendung des TMA-Esters (d-Aldosteron-trimethyl-acetat in Öl). Die Wirkungsdauer dieses i. m. zu applizierenden Präparates erstreckt sich dabei auf einen Mindestzeitraum von 20 Std (s. EKG Nr. 1 u. 2, Abb. 1). Eingehende Untersuchungen über die Wirkung des Aldocorten-TMA wurden jedoch nicht durchgeführt. Die Verträglichkeit des Präparates war bei sämtlichen Applikationsformen gut.

Während eine Unterdosierung des Aldosterons sich beim SVS durch Hyperkaliämie im Blutionogramm sowie im EKG ziemlich rasch bemerkbar macht, wird eine kurzfristige, wenn auch vielfache Überdosierung des Präparates komplikationslos vertragen und ist weder im Blutionogramm noch im EKG sicher nachweisbar. Offenbar spielt hierbei die Kompensationsfähigkeit der beim SVS weitgehend intakten NNR-Funktion eine entscheidende Rolle. Dementsprechende Erfahrungen liegen auch für Cortexon bei der Behandlung NNR-gesunder Patienten vor.

Bei ausgeglichenem Salzhaushalt und kompensierter AGS, unter 1,5 mg Prednison/die, betrug der Aldosteronbedarf des Kindes 0,75 mg/24 Std. K^+: 20,0; Na^+: 308 mg-%, EKG: 3a (Abb. 3), 3b (Abb. 4). 24 Std nach Erhöhung des Aldosterons auf 1,5 mg/die ist das EKG praktisch unverändert. K^+: 19,8; Na^+: 305 mg-%. EKG 4a (Abb. 3), 4b (Abb. 4). Die Aldosterondosis wurde daraufhin auf 2,25 mg/die gesteigert und 24 Std später eine dritte Kontrolluntersuchung vorgenommen. K^+: 18,8; Na^+: 316 mg-%, EKG: 5a (Abb. 3), 5b (Abb. 4). Die gesamte Versuchsdauer betrug 72 Std. Sichere EKG-Veränderungen im Sinne einer Hypokaliämie sind bei Vergleich nicht nachweisbar. Das Blutionogramm weist keine signifikanten Veränderungen auf. Das klinische Befinden des Patienten war unauffällig.

Auf Grund dieser Befunde erscheint es angezeigt, den Bedarf an Aldosteron bei Patienten mit SVS in kürzeren Abständen durch Karenzversuch genau zu ermitteln. Dieses Vorgehen empfiehlt sich besonders während der Ersteinstellung, da dabei erfahrungsgemäß der Mineralocorticoidbedarf von Patienten mit SVS stärkeren Schwankungen unterworfen ist. Als Optimum für den Erhaltungsbedarf dürfte dabei ca. 50% mehr an Aldosteron zu veranschlagen sein, als gerade zur Normalisierung des EKG und des Blutionogramms (Schwellendosis) erforderlich ist. Aber auch nach Ermittlung der individuellen Erhaltungsdosis sollten derartige Karenzversuche in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

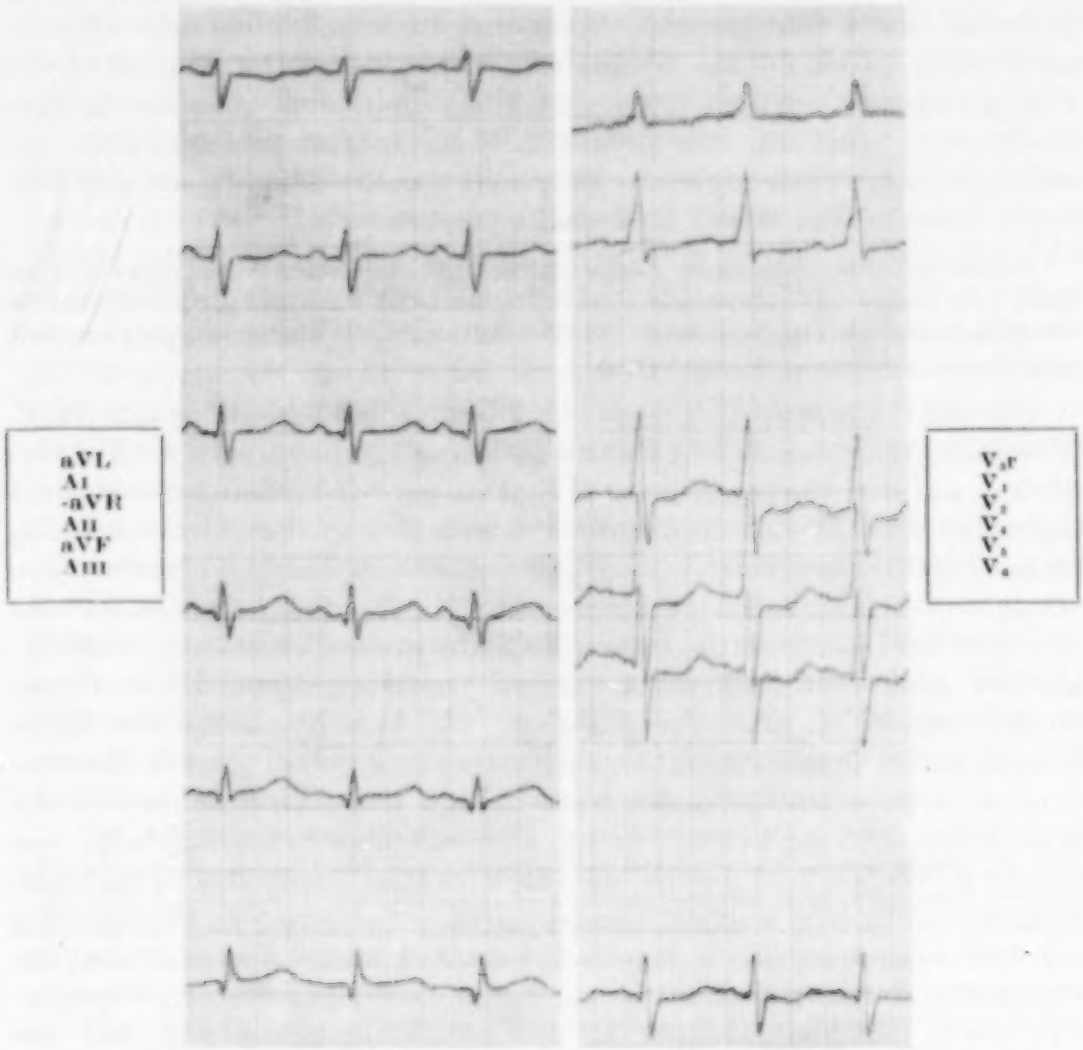
Auf Grund mangelnder Erfahrung und einschlägiger Mitteilungen unterließen wir es, nach erfolgter Ersteinstellung und bei klinisch unauffälligem Befinden, eine Überprüfung des Aldosteronbedarfs in kürzeren Zeitabständen vorzunehmen. Dabei wurde schätzungsweise über einen Zeitraum von 6 Wochen das Aldosteron mehrfach überdosiert verabreicht. Das Gedeihen des Kindes war nicht gestört. Es kam nicht zur Einlagerung von Ödemen. Dagegen trat ein deutliches, maschinenartiges *Herzgeräusch* auf, das über dem 4. ICR linksparasternal sein punctum maximum zeigte. Bis zu diesem Zeitpunkt war der Säugling auf das Vorliegen eines Vitium cordis unverdächtig gewesen.

Während vorausgegangene Röntgenuntersuchungen der Thoraxorgane eine leicht vom Zwerchfell abgehobene Herzspitze, bei sonst unauffälliger Konfiguration des Mittelschattens ergaben, fand sich zum Zeitpunkt des Herzgeräusches ein weit nach links ausladender Herzschatten.

Das EKG (6a/6b, Abb. 5) war auf Grund des Verhaltens der ST-T-Strecke in Ableitung aVL/A I und aVR sowie in Ableitung V 4—V 6 verdächtig auf das Vorliegen einer Hypokaliämie. U-Wellen wurden nicht registriert, die QT-Zeit liegt an der oberen Grenze der Norm. Auffällig ist auch die Niedervoltage in den Extremitätenableitungen (größter Ausschlag in S in Abl. A I mit 0,6 mV). Eine Niedervoltage des QRS-Komplexes ist bei Überdosierungen von Cortexon in der Behandlung Addisonkranker wiederholt beobachtet worden. Vorausgegangene EKG-Schreibungen hatten nie eine Verminderung der Ausschlagshöhe des QRS-Komplexes in den Extremitäten-Ableitungen ergeben. Durch Karenzversuch konnte nachgewiesen werden, daß der Aldosteronbedarf des Kindes nur 0,75 mg/24 Std betrug, während über einen Zeitraum von nahezu 8 Wochen 2,25 mg/die, also die dreifache Menge des Erhaltungsbedarfs, verabreicht wurden. Die daraufhin vorgenommene Reduzierung der Aldosterondosis führte innerhalb kurzer Zeit zum Verschwinden des Herzgeräusches, zur Normalisierung der Herzkonfiguration im Röntgenbild sowie der ventriculären Erregungsrückbildungsstörung und der Niedervoltage im EKG.

Das *Blutionogramm* sowie die *17-Ketosteroidausscheidung* waren während des gesamten Zeitraumes unauffällig geblieben. Damit trat also nach langfristiger, mehrfacher Überdosierung des Aldosterons bei unserem Patienten ein Symptom in Erscheinung, das bei erwachsenen Addisonpatienten unter Cortexon-Überdosierung mehrfach beobachtet wurde, nämlich eine Dilatation des Herzens bei intracellulärer Kaliumverarmung mit Auftreten eines Insuffizienzgeräusches (McGavack sowie Currens u. White). Da bei Addisonpatienten auf Grund einer weitgehend gestörten NNR-Funktion das Entstehen derartiger Überdosierungserscheinungen durchaus verständlich ist und für das SVS eine hohe Kompensationsfähigkeit für Cortexon bekannt ist, bietet sich als Erklärungs-

möglichkeit für das Auftreten einer derartigen Reaktion bei unserem Patienten nur ein relatives Versagen des Kompensationsmechanismus der NNR (Na-diuretisches Hormon) infolge langdauernder Aldosteron-Über-



EKG Nr. 6a			EKG Nr. 6b		
Frequ./min	um	154	ENB in sec	V 3r	−0,04
Abl. A II in sec	P	0,06		V 1	0,03
	PQ	—0,10		V 6	0,025
	QRS	0,07	ST-Strecke:	V 2/V 4/V 5	
	QT	—0,26	gesenkter Abgang		
(obere Normgrenze)			R-S-Quotient:		
				V 1	3,0
				V 6	1,1

Abb. 5. EKG Nr. 6a (Extremitätenableitungen), Nr. 6b (Wilsonableitungen). Erregungsablauf zum Zeitpunkt der manifesten Herzdilatation, nach mehrwöchiger Aldosteron-Überdosierung

dosierung. Dafür würde auch das rasche Verschwinden der Herzdilatation nach Reduzierung der Dosis sprechen.

Auffällig ist ferner das *Verhalten der Wilsonableitungen* zum Zeitpunkt der Herzdilatation (EKG Nr. 6b, Abb. 5). Bei einer ENB (= oUP) von

0,04 sec und isolierter R-Zacke in Ableitung Vr 3 sowie einem R-S-Quotienten von 1,1 und einer ENB von 0,02 sec in Ableitung V 6 erhebt sich der starke Verdacht auf das Vorliegen einer Rechtshypertrophie. Bei Entlassung aus stationärer Behandlung (EKG Nr. 7a/7b, Abb. 6 u. 7) besteht zwar noch eine Rechtsverspätung in Ableitung Vr 3—V 1, doch jetzt mit deutlicher Splitterung der R-Zacken sowie einer Normalisierung des R-S-Quotienten in Ableitung V 6.

Kurze Zeit nach Entlassung aus unserer Behandlung erkrankte der Säugling im Rahmen eines Infektes mit Erbrechen und geriet dadurch in eine leichte Salzverlustkrise. Das Kind kam erneut zur stationären Aufnahme, wobei sich ein Serum-Kalium von 23 mg-% und ein Serum-Natrium von 282 mg-% fand.

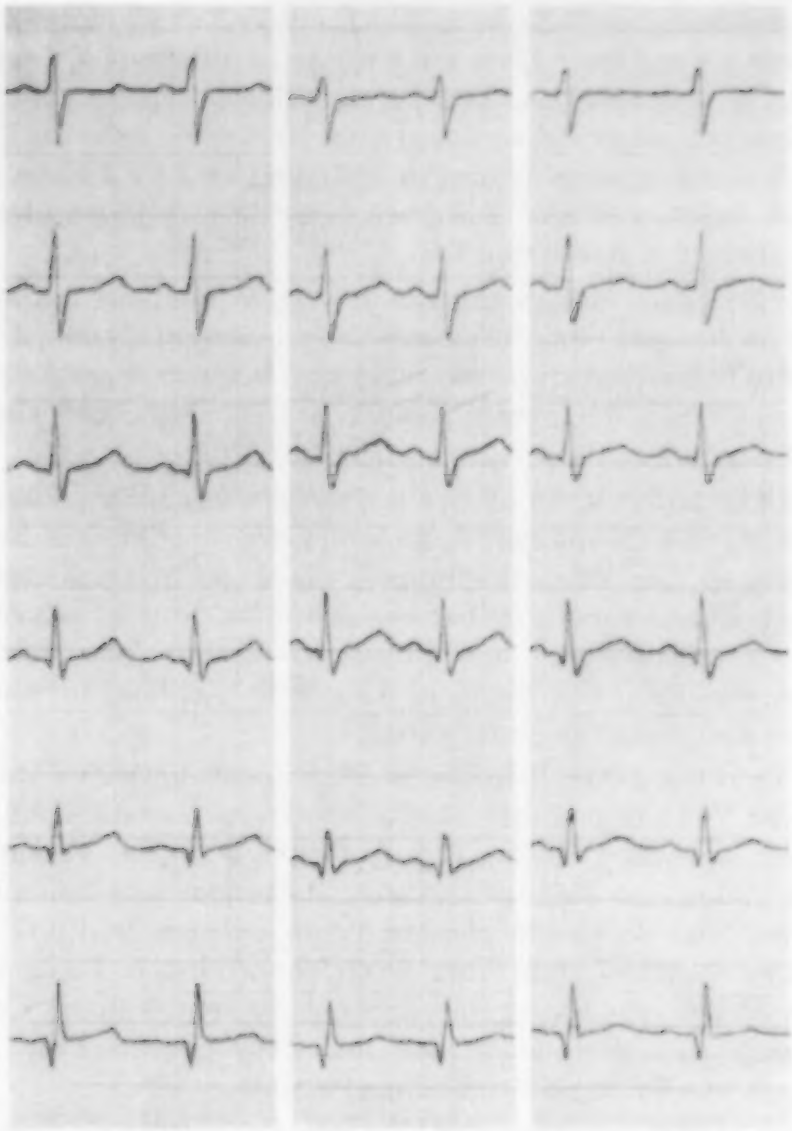
Das EKG (Nr. 8a u. 8b, Abb. 6 u. 7) zeigt neben einer mäßigen intracellulären Hyperkaliämie eine Veränderung der ventrikulären Erregungsausbreitung in den Wilsonableitungen, wie sie auch zum Zeitpunkt der Aldosteron-Überdosierung faßbar war (EKG Nr. 6a u. b) . 48 Std später ist unter i. v.-Aldosteron- und Infusionsbehandlung der Salzhaushalt bilanziert, das EKG (Nr. 9a u. b, Abb. 6 u. 7) entspricht wieder dem EKG zum Zeitpunkt der Entlassung.

Eine Deutung dieser Befunde ist uns, zumal die Wilsonableitungen auch in der Folge eine leichte Rechtsverspätung zeigten, nicht möglich. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der EKG-Veränderungen und der Aldosteron-Medikation bzw. -Überdosierung ist nicht auszuschließen. Das Entstehen gleicher Veränderungen im EKG während einer Salzverlustkrise, läßt aber einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Aldosteronwirkung und Störung der ventrikulären Erregungsausbreitungsphase als fraglich erscheinen. Möglicherweise sind die Veränderungen nur Folge gestörter Hämodynamik.

Abgesehen von den eben geschilderten Veränderungen konnten wir keinerlei Symptome bei dem Kind nachweisen, die als Folge einer langdauernden Aldosteronbehandlung mit vorübergehender Überdosierung dieses Steroids aufzufassen gewesen wären.

Rest-N, Harnsäure, Gesamteiweiß (einschließlich Serum-Elektrophorese), Blutbild (einschließlich Thrombocyten und Reticulocyten) sowie regelmäßige Harnanalysen ergaben normale Befunde.

Eine im Alter von 8 Monaten angefertigte Röntgenaufnahme der Handwurzel zeigte mit Fehlen der Handwurzelkerne einen somatischen Entwicklungsrückstand bei normaler Knochenstruktur, wie er allerdings auch bei Fällen von unkompliziertem AGS unter alleiniger Cortisonbehandlung sowie bei Patienten mit SVS unter kombinierter Behandlung mit Cortexon häufig beobachtet wird (u. a. Komrower u. Longson). Zu berücksichtigen ist aber die Tatsache, daß Aldosteron eine weitaus stärkere Glucocorticoidwirkung zeigt als Cortexon. Bei kompletten Descensus der Hoden ergab die Differenzierung eines Blutausstriches erwartungsgemäß ein chromatin-negatives Verhalten der Leukocyten.

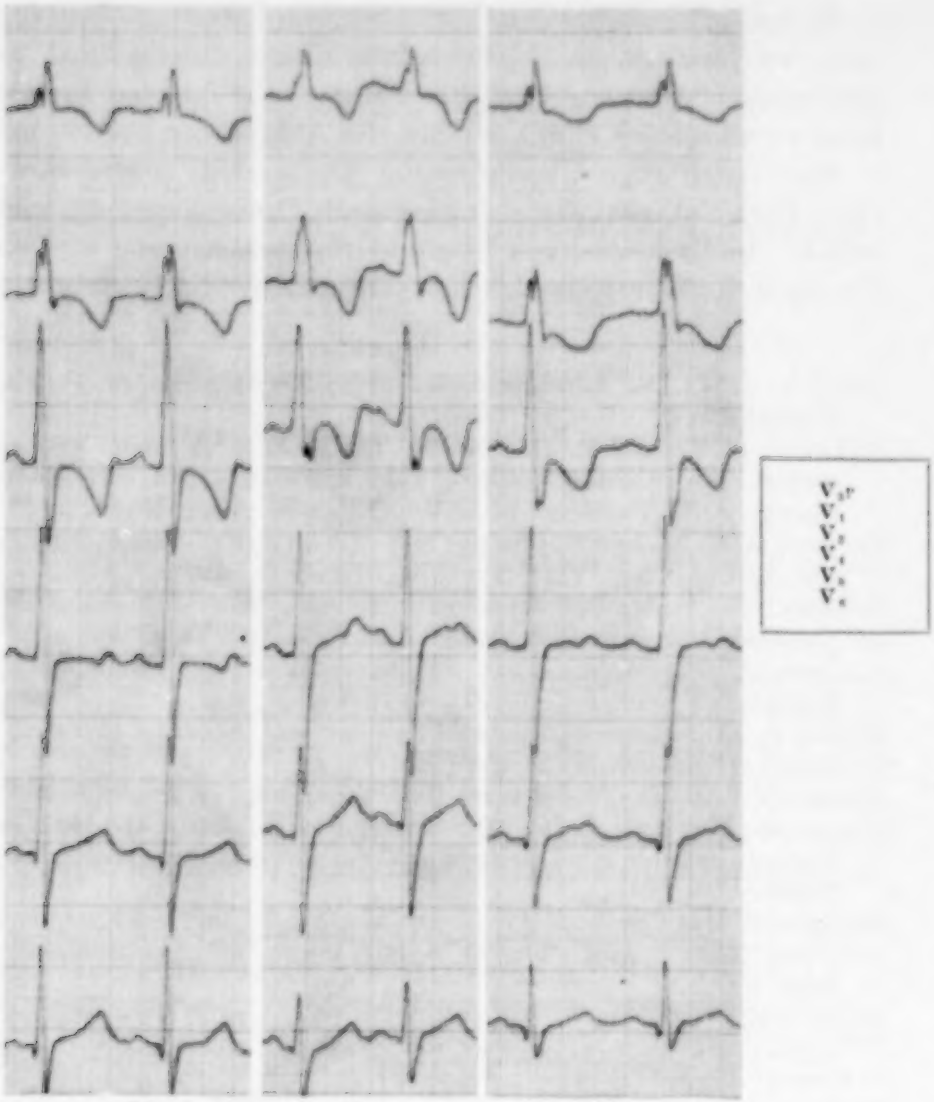


		7a	8a	9a
Frequ./min		128	154	150
		134	158	157
Abl. A II in sec	P	0,08	0,06	0,07
	PQ	0,12	0,10	0,11
	QRS	0,07	0,08	0,08
	QT	0,28	0,24	0,26
			0,26	

Abb. 6. EKG Nr. 7: Erregungsablauf bei ausgeglichenem Salzhaushalt zum Zeitpunkt der Entlassung aus stationärer Behandlung. EKG Nr. 8: Erregungsablauf zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme im Zustand einer mäßig ausgeprägten Salzverlustkrise. EKG Nr. 9: Normalisierung des Erregungsablaufes nach i. v. Dauerinfusionsbehandlung mit Aldosteron. a = Extremitätenableitungen, b = Wilsonableitungen

Nicht palpable Hoden bei völlig männlichem Genitale sind bei einem SVS immer auf den stärksten Grad der Virelisierung und damit auf weibliches Geschlecht verdächtig.

Auf Grund der hohen Androgenproduktion ist bei einem SVS ein inkompletter Descensus hochgradig unwahrscheinlich und wurde bisher



		7 b	8 b	9 b
R-S-Quotient	V 1	3,6	2,7	3,2
	V 5	1,6	1,1	1,6
	V 6	2,0	1,2	2,5
ENB in sec	V 3r	0,035	0,035	0,035
	V 1	0,035	0,035	0,035
	V 6	0,028	0,028	0,028

Abb. 7. Legende wie bei Abb. 6

erst bei einem männlichen Neugeborenen in Verbindung mit einer Mißbildung des Genitale beobachtet (WERTHEMANN).

Frau I. HEUSS und Fräulein H. MANKUT sei hiermit für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlichst gedankt.

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall von kongenitalem Salzverlustsyndrom (SVS) bei einem männlichen Säugling berichtet. Ätiologie, Pathogenese und klinisches Bild des SVS werden erörtert.

Es handelt sich bei dem Patienten um den ersten Fall von SVS, bei dem eine langfristige Aldosteronbehandlung durchgeführt wurde. Vergleichende Untersuchungen über Dauer, Intensität und Eintritt der Wirkung verschiedener Präparationen des Aldosterons werden mitgeteilt.

Eine langfristige Überdosierung des Steroids führte zum Auftreten einer Herzdilatation, die sich aber nach Dosisreduzierung rasch zurückbildete. Als Ursache dieser Überdosierungserscheinung wird ein relatives Versagen des Kompensationsmechanismus der NNR vermutet.

Literatur

Bierich, J. R.: Das Adrenogenitale Syndrom im Kindesalter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **9**, 510—585 (1958).

Currens, J. H., and P. D. White: Congestive heart failure and electrocardiographic abnormalities resulting from excessive desoxycorticosterone acetate therapy in the treatment of Addison's disease. Amer. Heart. J. **28**, 611 (1944).

Grumbach, M. M., and B. Childs: in L. J. Gardner: Adrenal function in infants and children. Chap. VIII. New York: Grune & Stratton 1956.

Iversen, T.: Congenital adrenocortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation, „dysadrenocorticism". Pediatrics **16**, 875 (1955).

Jaudon, J. C.: Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in infants. Mississippi V. med. J. 3. **72**, 37—44 (1950).

Klein, R.: Adrenocortical control of sodium and potassium excretion in newborn period. J. clin. Invest. **30**, 318 (1951).

Knudson, jr. A. G.: Mixed adrenal disease of infancy. J. Pediat. **39**, 408 (1951).

Koczorek, Kh. R., J. Karl, M. Eicke u. H. P. Wolff: Über die Behandlung des Morbus Addison mit synthetischem Aldosteron. Dtsch. med. Wschr. **84**, 1134—1138 (1959).

McCormick et al.: zit. n. A. Jores: Die Nebennieren und ihre Krankheiten. Handb. f. Inn. Med., 4. Aufl., Bd. VII, S. 207. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

Komrower, G. M., and D. Longson: The treatment of congenital adrenal hyperplasia with a depot preparation of prednisolone. Acta endocr. (Kbh.) **36**, 157—160 (1961).

McGavack, T. H.: Critical evaluation of cardiac mensuration in the treatment of Addison's disease with desoxycorticosterone acetate. Amer. Heart. J. **27**, 331 (1944).

Olivi, O., M. Ramenghi, D. Coppini, M. Montorsi, A. Spada: L'eliminazione urinaria di aldosterone nell' etá pediatrica, con particolare riferimento al periodo neonatale. Minerva Med. (Torino) **48**, 2411—2418 (1957).

Prader, A.: Round table-Konferenz über das Adrenogenitale Salzverlustsyndrom. VIII. Internat. Kinderärztekongreß, Kopenhagen 1956. — Vollkommen männliche äußere Genitalentwicklung und Salzverlustsyndrom bei Mädchen mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom. Helv. paediat. Acta **13**, 5—14 (1958). — E. Gautier, R. Gautier u. D. Naef: Die Natrium- und Kaliumkonzentration im gemischten Speichel. Helv. paediat. Acta **10**, 29—62 (1955).

Schaefer, R., u. F. Souchon: Adrenogenitales Salzverlustsyndrom. Bericht über 7 eigene Fälle. Arch. Kinderheilk. **158**, 17—45 (1958).

Werthemann, A.: Über familiäres Vorkommen von Intersexualität und Nebennierenhyperplasie. Schweiz. med. Wschr. 71. Jg. Nr. 43, 1335—1340 (1941).

Dr. G. Erche, Frankfurt am Main- Süd 10, Ludwig-Rehn-Straße 14, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 86, 233—246 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Das Röntgenbild der Keuchhustenlunge im Säuglingsalter

Von
D. Ebel

Mit 14 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Juni 1961)

I.

Die Röntgenologie der Keuchhustenlunge wurde vor rund 30 Jahren in markanter Weise von Göttche u. Erös dargestellt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen seien stichwortartig in Erinnerung gerufen: „Basales Dreieck" bei der unkomplizierten Pertussis, entstanden durch peribronchiale bzw. interstitielle — lymphogen sich ausbreitende — Veränderungen in den medialen Untergeschossen; bei den jüngsten Patienten durch Beteiligung der kranialen Partien häufiger ein „langes Dreieck". Als Komplikationen: pseudolobäre und lobuläre Pneumonien, letztere mit schlechter Prognose; keine wesentlichen exsudativen Pleurareaktionen.

Seitdem sind eine ganze Reihe von Untersuchungen zu diesem Thema angestellt worden. Kohn und Mitarbeiter fanden nur selten die von Göttche angegebene Hilusdrüsenschwellung. Augustin wies zuerst darauf hin, daß in den Arbeiten von Göttche *Segmentverschattungen* erkennbar wären, die seinerzeit noch nicht diagnostiziert werden konnten; Augustin selbst zeigte, daß solche segmentalen Verschattungen bzw. *Atelektasen* im Bereich von Mittel- und Unterlappen sowie der Lingula an dem Bild des „basalen Dreiecks" beteiligt sein können. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nicholson, Lees, Hausmann u. Seyss, Fawcitt, James und Mitarbeiter. Die Prognose dieser Atelektasen ist meist gut und man kann etwa 1 Jahr — nach James sogar 2 Jahre — lang ihre spontane Wiederentfaltung abwarten. Durch rezidivierende Bronchitiden in diesen Gebieten droht die *Bronchiektasenbildung;* über die Häufigkeit dieses Ereignisses besteht allerdings bis heute keine klare Vorstellung. Nach einer Literaturübersicht von Nicholson wird bei Bronchiektasen der Anteil der Pertussisätiologie je nach Autor mit 4—46% angegeben. Wohl treten nicht so selten nach dem Keuchhusten gehäuft Bronchitiden mit eitrigem Auswurf auf, doch kommt es meist konservativ zur endgültigen Heilung. Manche wollen bei diesen Zuständen funktionell erweiterte Bronchien gesehen haben und sprechen von „reversiblen Bronchiektasen" (Lees, Marquezy, Wildgrube), dieser Begriff hat sich wohl mit Recht nicht eingeführt. Wichtig erscheint die Beobachtung von Lemoine u. Denis, wonach solche hartnäckigen Bronchitiden mit und ohne Atelektasen überraschend günstig durch Absaugen des reichlichen Sekrets und lokale Adrenalinpinselung beeinflußt werden können.

Merkwürdigerweise wird in allen zitierten Arbeiten dem *1. Lebensjahr* keine spezielle Aufmerksamkeit gewidmet, obwohl es in der Pathologie

des Kindesalters eine Sonderstellung beanspruchen darf, und in den letzten Jahren in zunehmendem Maße schwere Keuchhustenerkrankungen auf diese Lebenszeit beschränkt bleiben.

II.

Wir haben deshalb aus den Jahren 1951—1957 die Krankengeschichten und Röntgenbefunde von 281 Kindern *unter 1 Jahr* mit sicherem Keuchhusten bearbeitet. Zur besseren Übersicht wählten wir die Unterteilung in drei Altersgruppen:

Gruppe I (unter 3 Monate)	73 Patienten
Gruppe II (3 bis einschl. 5 Monate)	95 Patienten
Gruppe III (6 Monate und älter)	113 Patienten
	281 Patienten

Die Röntgenuntersuchungen wurden nach klinischer Indikation vorgenommen, also nicht systematisch in bestimmten Krankheitsphasen, bei leichten Verläufen z. B. oft nur bei der Entlassung oder gar nicht. Es werden sich demnach schwere Befunde und Komplikationen etwas häufen, statistische Auswertungen erübrigten sich folglich. Alle Kinder erhielten routinemäßig Antibiotica und zur Hemmung der Schleimsekretion Atropintropfen, seit 1956 statt derer Atosil per os, etwa 2 mg/kg/die.

Ergebnisse

1. Normalbefunde. Bei 21 Kindern (rund 13%) war der Röntgenbefund normal, dabei war der klinische Verlauf leicht. Keine Häufung in einer Altersgruppe oder in einem bestimmten Krankheitsstadium.

2. Röntgenbefunde bei unkompliziertem Keuchhusten. Bei etwas schematisierender Beschreibung lassen sich folgende Charakteristica geben: sehr häufig eine *Blähung* beider Untergeschosse, nicht immer symmetrisch; eine unscharf begrenzte fleckige *Verdichtung und Vergrößerung der Hili*, besonders des (besser sichtbaren) rechten am oberen und unteren Pol, vergrößerte Lymphdrüsen lassen sich nicht sicher abgrenzen; von den Hili *ausstrahlende zarte Streifenschatten* vor allem schräg nach kranial, rechts häufiger und stärker als links, weniger häufig und intensiv in das rechte mediale Untergeschoß und den rechten Herzzwerchfellwinkel. Umgeben diese peribronchialen oder interstitiellen Streifenschatten[1] den ganzen Hilus von der Lungenspitze paramediastinal bis zum Unterfeld, so entsteht etwa das Bild des „*langen Dreiecks*" mit der gedachten Spitze bei einem der ersten Brustwirbelkörper, oft rechts stärker ausgebildet als links (s. Abb. 2, 3). Wird diese Streifenzeichnung stärker und dichter in den Untergeschossen gefunden, so kann ein „*basales Dreieck*" mit der Spitze ungefähr in Höhe der Bifurkation imponieren (s. Abb. 4, 5).

[1] Die peribronchialen Veränderungen liegen auch im Interstitium, es sind damit die hilusnahen Bezirke gemeint.

Wir haben versucht, diese „Dreiecksbilder" auch bei unsymmetrischer Ausbildung zu zählen und erhielten folgendes Ergebnis:

a) Sie sind mit insgesamt 50 nicht sehr häufig;

b) das lange Dreieck überwiegt bei weitem, ja selbst bei der basalen Form fehlen nur selten zarte interstitielle Veränderungen in den Oberfeldern;

c) nur in 16 dieser 50 Fälle konnte wirklich von einem sicher unkomplizierten Keuchhusten gesprochen werden, alle anderen waren durch Pneumonien kompliziert: 31 röntgenologisch (23 Bronchopneumonien, 8 Segmentpneumonien), 3 klinisch diagnostiziert.

Tabelle 1. *Häufigkeit der „Dreiecke" im sagittalen Röntgenbild*

Gruppe	Langes Dreieck	Basales Dreieck	Insgesamt
I	13	2	15
II	11	2	13
III	12	10	22
Insgesamt	36	14	Σ 50
Davon unkompliziert	14	2	16

Diese hilifugale Streifenzeichnung kann dichter werden, sich bis in die peripheren Lungenfelder ausdehnen, besonders nach oben — schließlich kommt es zum Bilde einer Pneumonie. Alle Veränderungen sind weich und können sich in Tagen bis Wochen zurückbilden.

Zusammenfassung. Das Röntgenbild des unkomplizierten Keuchhustens beim Säugling ist wenig charakteristisch und besteht — abgesehen von den Normalbefunden — aus streifigen peribronchialen bzw. interstitiellen Veränderungen mit mehr oder minder kräftiger Hilusbeteiligung ohne tumoröse Drüsenreaktion. Auffallend und im deutlichen Gegensatz zu älteren Keuchhustenpatienten stehend ist die bevorzugte Lokalisation der Prozesse in den Obergeschossen. Dies dürfte jedoch mehr altersbedingt als krankheitsspezifisch sein, da zum Beispiel die recht ähnlichen Bilder bei der „Grippelunge" (HARTMANN u. SCHMID) des Säuglings die gleichen Lungenpartien betreffen.

In Analogie zum „basalen Dreieck" älterer Kinder bezeichneten übrigens DITTMAR u. RUPPERT die interstitiellen Veränderungen der Grippe bei Erwachsenen als „Grippedreieck".

Die Dreieckschatten nach GÖTTCHE finden sich anscheinend nicht so häufig wie erwartet, sie bedeuten fast immer eine Komplikation! Zur Erkennung von Segmentverschattungen und Atelektasen sind besonders bei dem basalen Dreieck Aufnahmen im frontalen Strahlengang angezeigt.

3. Die Pneumonien. Unserem Thema gemäß diagnostizierten wir die pneumonischen Komplikationen des Keuchhustens röntgenologisch und unterschieden dabei:

a) fokale Bronchopneumonien,

b) interstitielle Pneumonien,

c) disseminierte Bronchopneumonien,

d) Segment- und Lobärpneumonien.

Entsprechende Befunde fanden sich 142 mal bei insgesamt 112 Patienten.

Zur Kontrolle geben wir die Diskrepanzen zum klinischen Befund: 38mal röntgenologisch Pneumonie, klinisch nur Fieber *oder* Bronchitis (25mal) bzw. Fieber *und* Bronchitis (13mal). Umgekehrt bei klinischem Verdacht auf eine Pneumonie 6mal röntgenologisch (noch ?) keine Bestätigung.

Tabelle 2. *Pneumonietypen bei 112 Patienten*

Gruppe	Fokale Bronchopneumonie	Interstitielle Pneumonie	Disseminierte Bronchopneumonie	Segment- und Lobärpneumonie	Davon mit Atelektase
I	3	11	3	12	6
II	9	2	5	14	7
III	32	3	22	26	13
Insgesamt	44	16	30	52	26

Die Verteilung der Pneumonien auf den zeitlichen Krankheitsablauf zeigt die Abb. 1. Das Maximum liegt am 20. Krankheitstag.

Zu a): Fokale Bronchopneumonien sind mehr oder minder dichte klein- bis grobfleckige Verschattungen in der Einzahl; sie entstehen wohl aus konfluierenden peribronchialen Veränderungen und liegen dementsprechend in den von diesen bevorzugten Regionen vor allem perihilär oben beiderseits, dann paramediastinal in den beiden Spitzen, schließlich auch perihilär unten rechts und in beiden Herzzwerchfellwinkeln (s. Abb. 4, 5, 7, 13). Wieweit auch kleine Atelektasen vorliegen, ist schwer zu entscheiden. Besonders bei den paramediastinalen Bronchopneumonien ist daran zu denken (s. Abb. 3, 9).

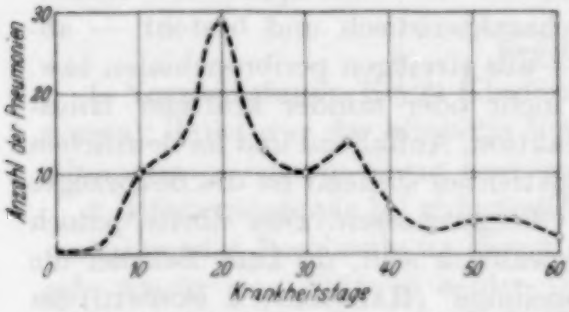


Abb. 1. Zeitliches Auftreten der Pertussispneumonien bei 112 Patienten. Maximum am 20. Tag

Zu b): Interstitielle Pneumonien versuchten wir von den fokalen Bronchopneumonien abzugrenzen, wenn es sich um ausgesprochen zartstreifige Verschattungen und schleierig-transparente Trübungen handelte. Meist waren es *Kinder im 1. Trimenon*, an der klinischen Diagnose Pertussis bestand kein Zweifel. Zur Unterscheidung von der plasmacellulären Pneumonie bot die hilifugale der Bronchialverzweigung entsprechende Anordnung und die Hilusbeteiligung einen Anhalt (s. aber unten!) (s. Abb. 2, 3, 6, 8, 14).

Zu c): Die disseminierte oder auch „miliare" Brochnopneumonie entspricht klinisch und nach Engel auch pathologisch-anatomisch einer

Bronchiolitis. Die miliaren Fleckschatten zeigen eine hilifugal abnehmende Dichte — nicht kranio-caudal wie bei der Miliartuberkulose. Die Lungenblähung ist deutlich. Bei unseren Bildern lagen oft Kombinationen mit anderen Pneumonieformen vor (Abb. 5).

Zu d): Segmentpneumonien traten von allen Typen am häufigsten auf! Wir haben hierzu auch alle Formen der Atelektasen gezählt, da diese praktisch immer unter dem Bilde einer Pneumonie (Fieber, Dyspnoe usw.) verliefen. *Lobärpneumonien ohne Atelektase sahen wir nicht;* die Hälfte aller Segment- und alle Lappenverschattungen zeigten eine Volumenverminderung — fast alle diese Atelektasen lösen sich wieder auf, einige konnten nicht lange genug kontrolliert werden. Vielfach sind diese segmentalen Prozesse nur transparente Trübungen mit Segmentbegrenzung, hilifugal ausstrahlend und ohne je die Weichteildichte einer bakteriellen Pneumonie zu erreichen — vielleicht sind sie durch antibiotische Therapie in diesem interstitiellen Stadium steckenken geblieben (Schmid)? (s. Abb. 7, 8, 9, 10, 11, 13). Die Zahl der bewiesenen Segmentverschattungen ist in unserem Material durch manchmal fehlende seitliche Aufnahmen eher zu niedrig (vgl. Abb. 4).

Abb. 2 (Rö.Arch. Nr. 2323/56). 7 Wochen altes Kind, 19. Krankheitstag. Klinisch: mittelschwerer Keuchhusten mit Pneumonieverdacht. Rö.: streifig-fleckige, zarte Schatten um den oberen und unteren Hilushpol, schleierige Eintrübung im rechten Oberfeld. Blähung der Unterfelder. *Diagnose:* Peribronchiale Veränderungen mit kleiner interstitieller Infiltration rechts oben

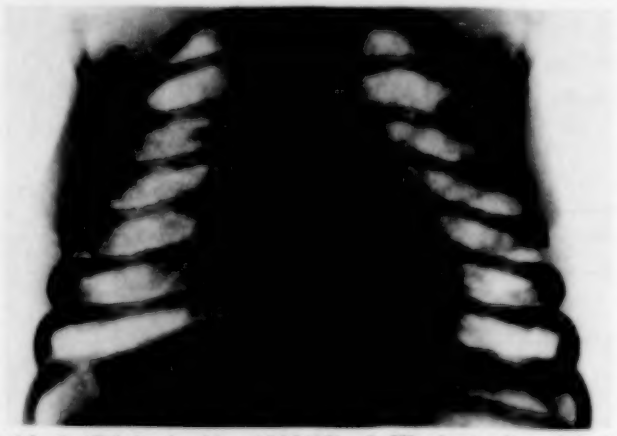


Abb. 3 (Rö.Arch. Nr. 1756/52). 6 Wochen altes Kind, 16. Krankheitstag. Klinisch: Keuchhusten-Bronchiolitis, kein Fieber. Rö.: ausgedehnte streifig-fleckig konfluierte Eintrübungen paramediastinal bis zur Spitze — vorwiegend rechts — und parakardial, in den übrigen Lungenfeldern feinfleckige und schleierige Eintrübungen. Unterfelder hell. *Diagnose:* „Langes Dreieck" mit interstitiellen Infiltrationen, fokale Bronchopneumonie rechts oben

Betrachten wir die Häufigkeit der Segmentprozesse in den einzelnen Lappen, so kommen wir fast zu den gleichen Ergebnissen wie Augustin bei seinen *Kindern*

Abb. 4 (Rö.Arch. Nr. 759/II/55). 8 Monate altes Kind, 17. Krankheitstag. Klinisch: mittelschwerer Keuchhusten mit Bronchitis. Rö.: konfluierte streifig-fleckige Verschattungen in beiden medialen Unterfeldern (links Lingula?); leicht vermehrte hilifugale Streifenzeichnung in die medialen Oberfelder. *Diagnose:* Bronchopneumonie in beiden medialen Unterfeldern. Bild des „basalen Dreiecks". 1 Woche später auch klinisch Pneumonie

Abb. 5 (Rö.Arch. Nr. 787/53). 6 Monate altes Kind, 30. Krankheitstag. Klinisch: schwere Keuchhustenpneumonie. Rö.: fleckig-streifig konfluierte Verschattungen im rechten medialen Unterfeld, disseminierte feinfleckige weiche Herdschatten beiderseits, Streifenschatten links parakardial. Erhebliche Hilusvergrößerung rechts, Oberfelder hell. *Diagnose:* „Basales Dreieck", kompliziert durch fokale Bronchopneumonien vor allem im rechten Unterlappen, ferner disseminierte Bronchopneumonien

unter 1 Jahr, nämlich einer ganz ausgesprochen bevorzugten Erkrankung des rechten Oberlappens und hier wieder des posterioren Segments! Bei summarischer Auszählung der Segmentpneumonien bei Pertussis *aller* Altersstufen findet man da-

gegen teils den rechten Mittellappen (JAMES), teils beide Unterlappen, gefolgt von der Lingula am häufigsten betroffen. Eine ähnliche Verteilung wie wir geben KIRCHER u. MESSNER, auch KELLER bei Segmentpneumonien ganz allgemein in den ersten beiden Lebensjahren an, bei ihnen kommt jedoch schon der linke Unterlappen an zweiter Stelle (Tabelle 3). URBAN fand bei 20 Aspirationspneumonien im Säuglingsalter 19 Atelektasen im rechten Oberlappen.

Abb. 6 (Rö.Arch. Nr. 525/57). 8 Wochen altes Kind, 9. Krankheitstag. Klinisch: Keuchhusten mit spastischer Bronchitis, Bronchopneumonie rechts. Rö.: rechtes Unterfeld vermehrt strahlendurchlässig, streifige und schleierig-transparente Eintrübung im rechten Mittel- und Oberfeld, geringe Streifenschatten links paramediastinal. *Diagnose:* interstitielle Pertussispneumonie rechts, Überblähung des rechten Unterlappens. Rückbildung in 8 Tagen

Die Lokalisation der Segmentpneumonien und Atelektasen beim Keuchhusten ist also anscheinend auch nicht krankheits-, wohl aber altersspezifisch; die Erklärung ist nach KELLER sowie KIRCHER u. MESSNER das Einfließen von Sekret in die Oberlappenbronchien, insbesondere den rechten posterioren Segmentbronchus, beim *liegenden* Kind. Dazu kommt die ja bekannte Bevorzugung der oberen Lungenabschnitte, weil Säuglinge hauptsächlich diaphragmal atmen. Diese Vorstellungen sind nicht schlüssig bewiesen, aber doch plausibel, mit Vorbehalt lassen sie sich zum Verständnis der Lokalisation anderer Pneumonieformen (s. a u. b) und

Tabelle 3. *Lappenverteilung*

Lokalisation der Lungeninfiltrationen	Bei Pertussispneumonien unter 1 Jahr		Bei allen Segmentpneumonien im 1. und 2. Lebensjahr (KIRCHER u. MESSNER)
	n. AUGUSTIN	eigene Fälle	
Rechter Oberlappen	46 (62%)	33 (61,1%)	51 (45,5%)
Rechter Mittellappen	8 (10,8%)	4 (7,4%)	8 (7,2%)
Rechter Unterlappen	7 (9,5%)	12 (22,2%)	22 (19,6%)
Linker Oberlappen	7 (9,5%)	2 (3,7%)	2 (1,8%)
Lingula	6 (8,1%)	2 (3,7%)	5 (4,5%)
Linker Unterlappen	— —	1 (1,9%)	24 (21,4%)
Insgesamt	74	54	112

der Veränderungen der unkomplizierten Keuchhustenlunge (s. 2.) — alle zeigen eine Bevorzugung des rechten Obergeschosses — heranziehen.

Abb. 7 (Rö.Arch. Nr. 1285/56). 9 Monate altes Kind, 2. Krankheitswoche. Klinisch: schwere Keuchhustenpneumonie, Rachitis. Rö.: Eintrübung des rechten Oberlappens bis in die zentrale Zone (nach der seitlichen Aufnahme im posterioren Segment), unscharfe Verdichtung und Vergrößerung des rechten Hilus, geringer auch links, übrige Lungen hell. *Diagnose:* Beginnende (interstitielle?) Segmentpneumonie im rechten Oberlappen, perihiläre Infiltration rechts mit Hilusreaktion. Lungenblähung beiderseits. Rachitis mit Fraktur der 6. Rippe rechts

Abb. 8 (Rö.Arch. Nr. 910b/54). 7 Monate altes Kind, 39. Krankheitstag. Klinisch: abklingender schwerer Keuchhusten. Rö.: transparente Trübung im rechten Oberlappen (nach dem seitlichen Bild im posterioren Segment) mit Verlagerung des Lappenspaltes nach kranial, dichter Streifenschatten rechts oben paramediastinal. Erhebliche Hilusverdichtung und -vergrößerung rechts. Wolkige Eintrübung links oben parakardial. *Diagnose:* zarte Infiltration (interstitiell?) im posterioren Oberlappensegment rechts mit Belüftungsstörung, Hilusreaktion rechts, interstitielle Infiltration links oben

Neben den Atelektasen, die eine ganze Lunge befallen und Ursache schwerster Verdrängungssymptome werden können, finden wir noch als Zeichen der Belüftungsstörung die schon erwähnte, fast regelmäßige Blähung der Untergeschosse, seltener nur einseitig und bis zu mehr oder minder starken Verlagerungen des Mittelschattens mit allen Kennzeichen einer exspiratorischen Ventilstenose (Abb. 5, 6, 12).

Zusammenfassung.

Bei rund einem Viertel der Keuchhustenpneumonien hatten die Kinder nur Fieber und/oder Bronchitis. Alle vier der nicht ganz ohne Willkür abgegrenzten Pneumonietypen lassen als „Gerüst" die unter 2. geschilderten peribronchialen bzw. interstitiellen Veränderungen erkennen oder zeigen auch flächenhafte Eintrübungen interstitiellen Charakters (Gruppe b und viele der „Segmentpneumonien" ohne Belüftungsstörung), so daß wir die Zuordnung der Keuchhustenlunge zu den „Lungengerüsterkrankungen" (Uehlinger und Fanconi) für berechtigt halten. Die bevorzugte Lokalisation besonders der unter c) geschilderten Pneumonien

im rechten Oberlappen vor allem im posterioren Segment ist ein altersspezifisches Phänomen, bei dem Aspiration von Sekret eine Rolle spielen mag. Belüftungsstörungen finden sich häufig, sowohl als Atelektase als auch in Form der Hypertelektasis, beides wurde von NASSAU als „Dysectasis pulmonum" zusammengefaßt.

III. Diskussion

Ergänzend zu der Schilderung der Keuchhustenpneumonien müssen noch einige Besonderheiten zu deren Verlauf mitgeteilt werden.

1. Daß die *interstitiellen* Veränderungen bei den Pertussispneumonien eine große Rolle spielen, wurde bereits herausgestellt. Die klinische Diagnose ist gewöhnlich zur Zeit der

Abb. 9

Abb. 10

Abb. 11

Abb. 9. Dasselbe Kind am 53. Krankheitstag, das inzwischen klinisch eine Pneumonie durchgemacht hat. Rö.: Atelektase des rechten Oberlappens und im linken Oberlappen, wohl apikales Segment. Hilusveränderung rechts zurückgegangen

Abb. 10 u. 11 (Rö.Arch. Nr. 1901/56). 10 Monate altes Kind, 25. Krankheitstag. Klinisch: schwere Keuchhustenpneumonie mit Eklampsie. Rö.: Atelektase des rechten Ober- und Mittellappens, Überblähung des rechten Unterlappens und der ganzen linken Lunge mit Bildung einer Lungenhernie und Verlagerung des Mittelschattens nach rechts

Röntgenuntersuchung klar. Nun verfügen wir aber über zwei Beobachtungen, die wir als „initiale interstitielle Pneumonie" bei Pertussis bezeichnen möchten; hierzu ein Beispiel:

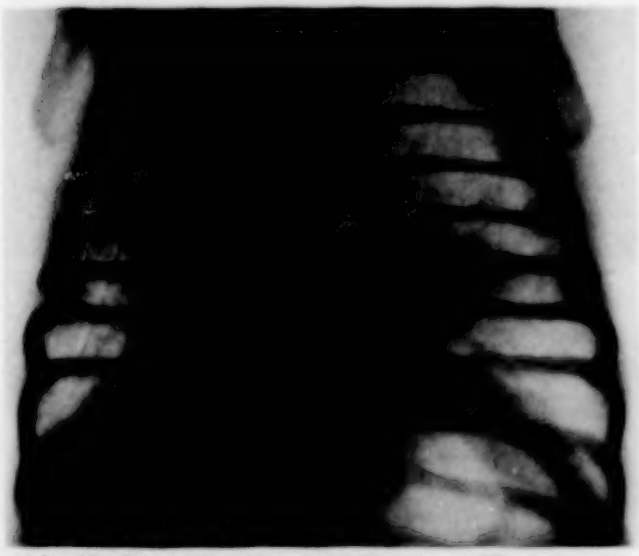


Abb. 12 (Rö.Arch. Nr. 1278/II/55). 9 Wochen altes Kind, 30. Krankheitstag. Klinisch: schwerer Keuchhusten mit Tachypnoe um 90/min. Rö.: starke Überblähung der linken Lunge mit Verlagerung des Mittelschattens nach rechts und Lungenhernie. Zarte Verschattung im Lingulabereich

Abb. 13. Dasselbe Kind am 46. Krankheitstag. Klinisch: Atelektase rechts. Rö.: Atelektase der ganzen rechten Lunge, Mittelschattenverlagerung hat zugenommen. Bronchopneumonie im linken Herzzwerchfellwinkel und im oberen Unterfeld lateral. Am 73. Tag war die Atelektase zurückgebildet

Gabriele P. (Rö.Arch. Nr. 13/II/55), 3 Wochen alt. Bei Geburt normalgewichtig. Pertussis bei den Geschwistern. Seit einigen Tagen etwas Husten, Cyanose beim Trinken. Am 9. Krankheitstag: atypischer Husten, anfallsweise Cyanose, Nasenflügeln, Dyspnoe, kein Fieber. Leuko 18000. *Rö.-Thorax:* Ausgedehnte Eintrübung rechts perihilär oben und parakardial, beiderseits hilifugal verlaufende zarte streifige und feinfleckige Schatten bis in die zentrale Zone aller Lungenfelder (s. Abb. 14).

Diagnose: Verdacht auf interstitielle plasmacelluläre Pneumonie, wegen des Alters jedoch nicht wahrscheinlich. Erst 14 Tage später hat sich klinisch das typische Bild eines schweren Keuchhustens mit asphyktischen Anfällen, Hustenattacken usw. entwickelt. Das Kind bekam dann eine auch physikalisch feststellbare Pneumonie mit hohem Fieber, Leuko 24800 mit 74% Lympho.

Einen ganz ähnlichen Verlauf sahen wir bei einer 4 Monate alten dystrophen Frühgeburt, die mit 2 Monaten wegen eines Strangulationsileus operiert worden war. Die interstitielle Pneumonie trat hier 3 Wochen vor dem eindeutigen konvulsiven Stadium der Pertussis auf, Ansteckungsquelle im Hause.

Diese Beobachtungen von „initialer interstitieller Pneumonie" haben gewisse Ähnlichkeit mit der „*Pneumocoqueluche alveolaire* (praecox)" von Marie, ein sonst nirgends beschriebenes Krankheitsbild (bisher 15 Fälle)

vorwiegend bei Kindern unter 2 Jahren, das ebenfalls im katarrhalischen Stadium auftritt, allerdings immer mit Fieber einhergeht. — Die sichere Pertussisdiagnose und die normale Zahl der Eosinophilen erlaubte die Abgrenzung von der *„interstiellen pertussoiden eosinophilen Pneumonie*

Abb. 14 (Rö.Arch. Nr. 13/II/55). 3 Wochen altes Kind, 9. Krankheitstag. Klinisch: Verdacht auf interstitielle plasmacelluläre Pneumonie. Rö.: wolkige Eintrübung rechts perihilär, beiderseits hilifugal angeordnete zarte Streifen- und Fleckschatten. 14 Tage später klinisch typischer Keuchhusten. *Diagnose:* Initiale interstitielle Pertussispneumonie

des Säuglings" (Botsztejns, Biro); die von den Autoren veröffentlichten Röntgenbefunde unterscheiden sich indessen nicht wesentlich von zahlreichen unserer Keuchhustenpneumonien (interstitielle Form).

2. Die Frage, ob Keuchhustenpneumonien oder einige Formen von ihnen durch echte bakterielle Superinfektionen entstehen oder Komplikationen durch den Pertussiserreger selbst sind, ist bis heute nicht stichhaltig beantwortet, meist werden beide Möglichkeiten zugegeben. Eine sichere Klärung ist nur bakteriologisch möglich, jedoch lassen sich wohl aus der Beobachtung des Verlaufes dieser Pneumonien wichtige Schlüsse ziehen. Hier gebührt zunächst dem Vergleich mit den Komplikationen der sonstigen bakteriellen Pneumonien — beim Säugling in einem hohen Prozentsatz Staphylokokkenpneumonien — unsere besondere Aufmerksamkeit:

a) Exsudative Pleurareaktion: in unserem Material zweimal geringgradige Interlobärpleuritis im Ober-Mittellappenspalt, dreimal fragliche Mediastinalpleuritis vorne oben rechts; kein Pleuraempyem. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Göttche überein, der nur einmal einen wesentlichen Erguß fand. Der Pathologe sieht dagegen öfter ein Pleuraexsudat (Feyrter).

b) Abscedierende Pneumonien: bei einem 7 Wochen alt gewordenen Kind sahen wir erst autoptisch kleine abscedierende Herdpneumonien, keine bakteriologische Untersuchung.

c) Septische Metastasen als Hinweise für eine bakterielle Invasion wurden nicht registriert.

d) Pneumothorax, interstitielles Emphysem und Pneumatocelen wurden ebenfalls bei keinem Säugling gesehen, letztere werden ja als besonders typisch für die Staphylokokkenpneumonien betrachtet.

Diese bemerkenswerten Ergebnisse veranlaßten uns, die *Röntgenbefunde bei älteren Kindern*, meist mit schwerem Keuchhusten oder Pneumonien (insgesamt 186) durchzusehen. Resultat: dreimal geringe Pleuritis im Zwerchfell-Rippenwinkel, einmal schweres septisches Krankheitsbild mit diffusen Bronchopneumonien und mehreren Abscessen im rechten Oberlappen, einmal eine Pneumatocele, sonst keine der unter a)—d) erwähnten Komplikationen. — Unsere Keuchhustenpneumonien verliefen also im Vergleich zu anderen bakteriellen Pneumonien auffallend komplikationslos!

Selbstverständlich werden hier nur die *während* der Keuchhustenerkrankung auftretenden Komplikationen berücksichtigt, die häufigen bakteriellen Infektionen *nach* Pertussis sind in unserem Zusammenhang nicht von Bedeutung.

Die Erwartung, in der Linksverschiebung des Differentialblutbildes einen Indicator für eine bakterielle Superinfektion zu finden, war umsonst: mehr als 10% stabkernige Neutrophile wurden nur bei 5 Pneumonien gezählt, ein Absinken der Lymphocyten unter 50% bei 13 Pneumonien, aber auch bei 14 Kindern ohne Pneumonien. Der sichere Beweis eines eitrigen Prozesses, die Abscedierung, ließ sich also nur bei einem von 281 Säuglingen führen! (Bei insgesamt 469 Pertussispatienten bei 2 Kindern.)

Eitrige Komplikationen sind jedoch auch schon vor Jahrzehnten beim Keuchhusten seltene Ereignisse gewesen: Zischinsky fand unter etwa 10000 Pertussisfällen 67 Pyämien in den ersten 8 Krankheitswochen; bei den multiplen Metastasen waren natürlich auch Lungen und Pleura häufig betroffen; isolierte Abscedierung der Lungen hat er nur zweimal beobachtet. Roufogalis sah einmal abscedierende Bronchopneumonien bei einem 3 Monate alten Säugling mit Pertussis und Lues connata. Schadow teilte multiple eingeschmolzene Lungeninfarkte mit Empyem bei einem zweijährigen Jungen mit.

Abschließend wird versucht, eine *Deutung unserer Befunde* bei der Keuchhustenlunge des Säuglings zu geben.

Wie schon Feyrter beschrieb, führt die Infektion zu einer Bronchitis-Peribronchitis, also eine Erkrankung des hilusnahen Interstitiums, röntgenologisch an den vorwiegend streifigen Veränderungen perihilär erkennbar, sofern sich überhaupt ein pathologischer Befund ergibt. Hier-

von ausgehend sind interstitielle Pneumonien als Komplikationen ohne Superinfektion durchaus verständlich, nach SCHMID auch die miliaren Bronchopneumonien. Fokale Bronchopneumonien entsprechen einem exsudativ-alveolären Prozeß, hervorgerufen durch bakterielle Infektion bzw. Superinfektion einer interstitiellen Pneumonie. Eine Infektion mit banalen Keimen kann kaum vorliegen, denn die dann zu erwartenden häufigen Staphylokokkenpneumonien (beim Säugling) sind wegen des praktisch völligen Fehlens ihrer typischen Komplikationen ziemlich sicher auszuschließen. Bis zum Nachweis der wirklich vorhandenen Flora halten wir auch bei den fokalen Bronchopneumonien eine echte Komplikation durch den H. pertussis für wahrscheinlich. Häufig sind auch die zum Bilde der „Dysectasis pulmonum" gehörigen Komplikationen: Segment- und Lappenatelektasen (und ihre Lokalisation!) und Überblähungen verschiedenster Grade; hierbei spielen neben anatomischen und physiologischen Gegebenheiten die Entzündung der Bronchialschleimhaut und die Schleimbildung sowie die besondere Art des Schleimes eine große Rolle. Bei den zarten segmentär angeordneten Eintrübungen ohne Belüftungsstörungen muß offen bleiben, ob auch diese echte Pertussispneumonien sind oder durch antibiotische Behandlung in ihrer Entwicklung steckengebliebene bakterielle Pneumonien anderer Ätiologie (sog. sekundär atypische Pneumonien nach SCHMID); ein promptes Ansprechen auf diese Behandlung mag für letzteres sprechen, ist aber nicht die Regel. — Die Lokalisation in den rechten Oberlappensegmenten, insbesondere im posterioren Segment, ist wohl eine Besonderheit dieser Altersstufe und findet sich nicht nur bei der Keuchhustenlunge, sondern auch bei anderen Pneumonien (Aspiration, Grippe usw.). — Das Fehlen von Abscedierungen, Empyemen, Pleuraergüssen, Pneumatocelen und Spontanpneumothorakes sei nochmals als sehr wesentlich hervorgehoben.

Schluß

Mitteilung der Lungenveränderungen bei 281 Kindern unter einem Jahr mit Pertussis.

1. Bei unkompliziertem Verlauf sind die Befunde wenig charakteristisch; sie bestehen aus peribronchialen bis interstitiellen Prozessen mit — wohl altersbedingter — Bevorzugung der oberen Lungenpartien.

2. Das Bild des „basalen" und „langen Dreiecks" fand sich zusammen bei 50 Kindern, letzteres wesentlich häufiger. Rund zwei Drittel dieser Kinder hatten bereits eine Keuchhustenpneumonie! Besonders bei dem „basalen Dreieck" sind seitliche Aufnahmen zur Erkennung von Segmentpneumonien und Atelektasen wichtig.

3. Die Keuchhustenlunge ist eine „Lungengerüsterkrankung", d. h., die interstitiellen Prozesse spielen — auch bei den Pneumonien — eine führende Rolle. Die Pneumonien wurden in vier Formen eingeteilt, die

meisten werden als echte Komplikationen durch den H. pertussis aufgefaßt. Auffallend häufig waren Segmentverschattungen und Atelektasen mit einer anscheinend altersbedingten Lokalisation vorwiegend im rechten Oberlappen.

4. Als Sonderform fand sich in zwei Fällen eine „initiale interstitielle Pneumonie", die zunächst nicht von einer plasmacellulären interstitiellen Pneumonie abzugrenzen war.

5. Bei den Keuchhustenpneumonien kommen die bei den Staphylokokkenpneumonien des Säuglings häufigen und gefürchteten Komplikationen (Abscedierung, Empyem usw.) praktisch nicht vor.

Literatur

Augustin, V., u. L. Binder: Mschr. Kinderheilk. **103**, 409 (1955).
Biró, Z.: Helv. paediat. Acta **15**, 135 (1960).
Boda, D., u. V. Augustin: Kinderärztl. Prax. **24**, 25 (1956).
Botsztejn, A.: Ann. paediat. (Basel) **157**, 28 (1941).
Dittmar, F., u. V. Ruppert: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 577 (1940).
Eitzman, D. V., and R. T. Smith: A.M.A. Amer. J. Dis. Child. **97**, 326 (1959).
Fawcitt, J., and H. E. Parry: Brit. J. Radiol. **30**, 76 (1957).
Fanconi, G.: Dtsch. med. Wschr. **84**, 709 (1959).
Göttche, O.: Mschr. Kinderheilk. **44**, 457 (1929).
— Kinderärztl. Prax. **12**, 174 u. 211 (1941).
— u. G. Erös: Mschr. Kinderheilk. **47**, 204 (1930).
Hartmann, W., u. F. Schmid: Z. Kinderheilk. **84**, 235 (1960).
Hausmann, E., u. R. Seyss: Kinderärztl. Prax. **21**, 14 (1953).
James, U., F. S. W. Brimblecombe and W. J. Wells: Quart. J. Med. **25**, 221 (1956).
Keller, P.: Fortschr. Röntgenstr. **77**, 684 (1952).
Kircher, W., u. H. Messner: Neue öst. Z. Kinderheilk. **3**, 295 (1958).
Kohn, J. L., I. Schwartz, J. Greenbaum and M. Daly: Amer. J. Dis. Child. **67**, 463 (1944).
Lees, A. W.: Brit. med. J. **1950**, 1138.
Lemoine, J. M., et J. Denis: Presse méd. **67**, 768 (1959).
Marie, J., G. Sée et E. Eliacher: Sem. Hôp. Paris **28**, 326 (1952).
Nassau, E.: Ann. paediat. (Basel) **165**, 312 (1945).
Nicholson, D. P.: Arch. Dis. Childh. **24**, 29 (1949).
Roufogalis, S.: Lungenabszesse im Kindesalter. Leipzig: Barth 1939.
Schadow, H.: Jb. Kinderheilk. **123**, 272 (1929).
Schmid, F.: Mschr. Kinderheilk. **107**, 159 (1959).
Seyss, R.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 243 (1954).
Urban, N.: Kinderärztl. Prax. **20**, 503 (1952).
Uehlinger, E., u. G. Schoch: Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952—1956, S. 307.
Zischinsky, H.: Jb. Kinderheilk. **140**, 125 (1933).

Dr. D. Ebel, Widdersdorf, Kreis Köln

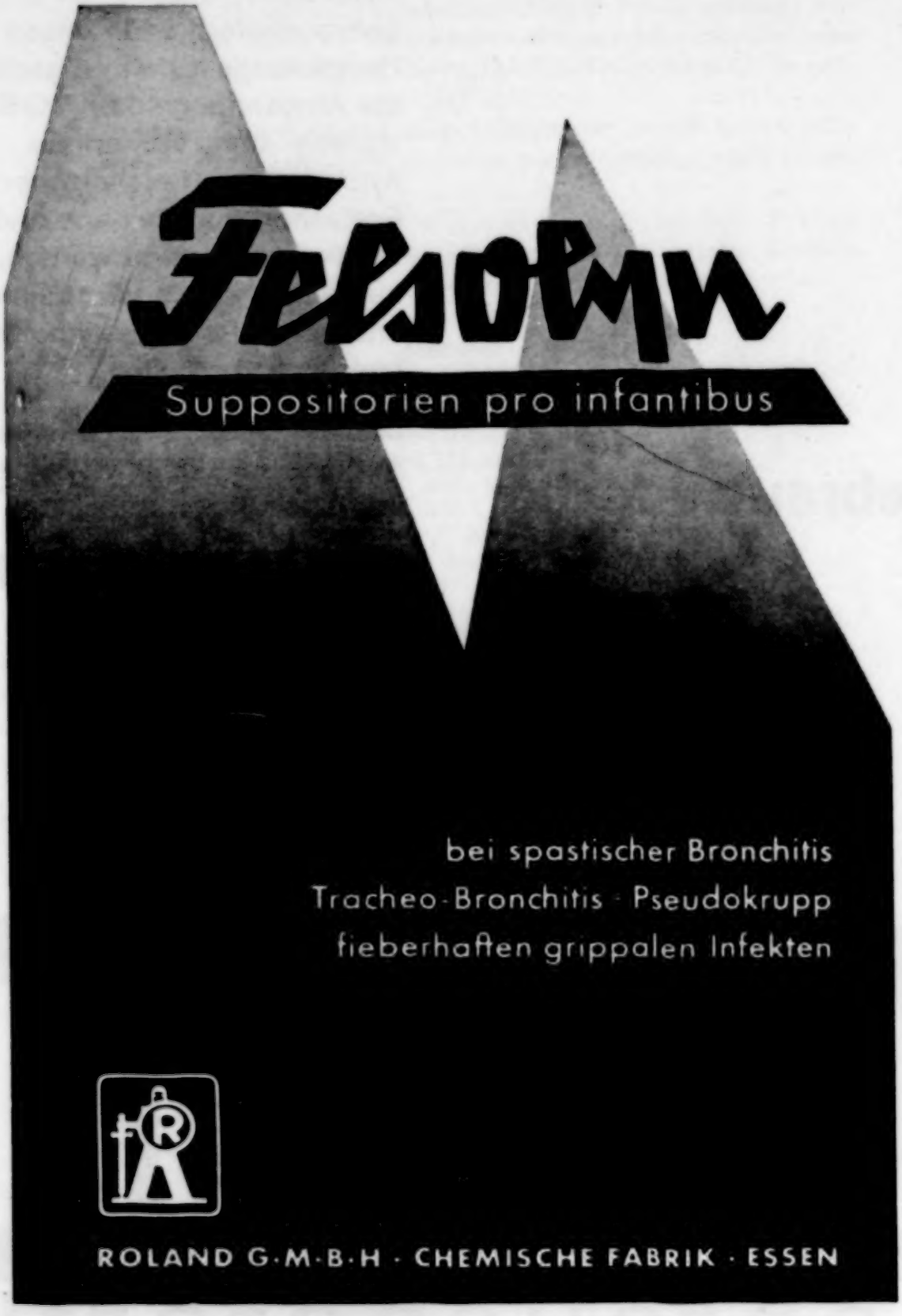
AROBON® ›Nestle‹ ist jetzt gebrauchsfertig. Ein neues Herstellungsverfahren gestattet die Anwendung von AROBON® ›Nestle‹ ohne vorheriges Kochen. Dieser technische Fortschritt konnte ohne Änderung der Formel bewirkt werden. Alle ausgezeichneten vorbeugenden und heilenden Eigenschaften bleiben voll erhalten.

jetzt gebrauchsfertig

Das natürliche, zuverlässige Antidiarrhoicum in Prophylaxe und Therapie:

AROBON®

gebrauchsfertig



Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany.